



ACADEMIA SNC PHARMA



NEUROLOGÍA

[Enfermedades caracterizadas por trastornos del movimiento]

CORTESÍA DE



18

Enfermedades caracterizadas por trastornos del movimiento

J. C. Gómez-Esteban, A. Minguéz-Castellanos, K. Berganzo, B. Tijero, R. Luquin, J. J. Zarranz

Introducción

El título de este capítulo es eminentemente clínico y sirve para agrupar un gran número de síndromes y enfermedades de etiología diversa en los que las manifestaciones principales son los trastornos del movimiento (v. cap. 3). Estas enfermedades se denominan «de los ganglios basales» (fig. 18.1; v. también fig. e3.8) o «extrapiramidales», pero ambos conceptos, uno patológico y el otro fisiológico, son muy imprecisos. Los avances en la patología molecular permiten otras clasificaciones, sinucleinopatías, taupatías, sinaptopatías, etc., de gran interés científico, pero cuya utilidad en clínica es limitada.

Enfermedad de Parkinson idiopática (con cuerpos de Lewy)

Concepto

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo que se desarrolla a lo largo de muchos años con una sintomatología multisistémica, dentro de la cual destaca el síndrome rígido-acinético con temblor de reposo, que se relaciona con una degeneración de la *pars compacta* de la sustancia negra (SN) y el consiguiente déficit dopaminérgico en el cuerpo estriado. La principal patología molecular es la fosforilación de α -sinucleína, cuyos oligómeros son neurotóxicos; la α -sinucleína anormal se pliega y forma fibrillas insolubles que se depositan en el citoplasma de las neuronas (cuerpos de Lewy) (CL) y en las neuritas (neuritas Lewy [NL]), lo que constituye la marca histológica de la EP.

La variedad más frecuente de EP es esporádica y de etiología desconocida. Hay un intenso debate sobre si considerar la EP como una única entidad nosológica o un síndrome con diversas predisposiciones genéticas o de otro tipo. Pero esa hipotética desmembración, en ausencia de un tratamiento diferenciado, es una posición académica de escaso interés práctico.

Se denomina parkinsonismos a otros procesos diversos que producen síndromes motores similares a la EP, pero con

otra neuropatología diferente (cuadro 18.1). Las mutaciones, duplicaciones y triplicaciones en el gen *SNCA* que codifica α -sinucleína reproducen la enfermedad esporádica con más

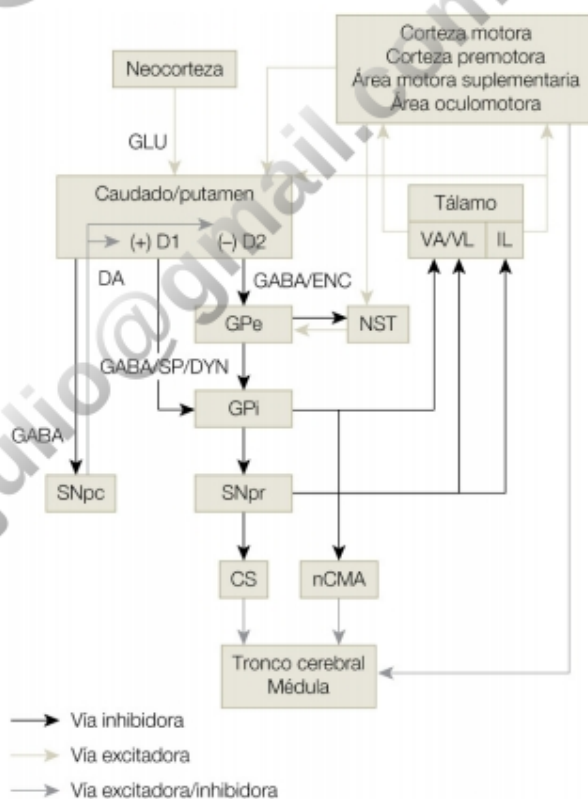


Figura 18.1 Esquema básico de los circuitos motores corticostriatales. Otros circuitos que involucran los ganglios basales y diferentes áreas prefrontales regulan las funciones ejecutivas, la motivación y la conducta. CS, colículo superior; D1 y D2, receptores dopaminérgicos 1 y 2; DA, dopamina; DYN, dinorfina; ENC, encefalinas; GABA, ácido γ -aminobutírico; GLU, ácido glutámico; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; IL, núcleo talámico intermedio lateral; nCMA, núcleo centromediano de la amígdala; NST, núcleo subtalámico; SNpc, sustancia negra, parte compacta; SNpr, sustancia negra, parte reticulada; SP, sustancia P; VA, núcleo talámico ventral anterior; VL, núcleo talámico ventral lateral.

o menos fidelidad. Mutaciones en otros genes producen síndromes similares a la EP o más complejos, muchos de ellos con diferente neuropatología (tabla e18.1).

Epidemiología

Afecta a todas las razas y a ambos sexos, con un ligero predominio masculino, sobre todo a partir de los 70 años.

La incidencia anual es de 10-18 casos/100.000 habitantes, con el pico en la sexta década de la vida. La prevalencia se incrementa con la edad: 0,6 casos por cada 100 personas de entre 65 y 69 años, y 5 casos por cada 100 personas de entre 85 y 89 años. Muchos casos en personas mayores no se diagnostican porque los defectos motores del paciente se atribuyen a la senilidad.

Es excepcional en edades inferiores a los 30 años (EP juvenil) y poco frecuente entre los 30 y los 40 años (EP precoz). Numerosos síndromes parkinsonianos (SP) juveniles no se deben a EP, sino a otros tipos de degeneración de los ganglios basales sin CL. Entre los parkinsonismos juveniles o precoces con herencia autosómica recesiva, la principal etiología genética son las mutaciones en el gen *PARK-2*.

CUADRO 18.1 Etiología del síndrome rígido-acinético

Primario

Enfermedad de Parkinson (con cuerpos de Lewy) idiopática
Enfermedad de Parkinson genéticamente determinada dominante o recesiva

Otras enfermedades degenerativas:

- Atrofia multisistémica (degeneración estrionigrica)
- Parálisis supranuclear progresiva
- Degeneración corticobasal
- Atrofias palidales progresivas
- Neurodegeneración con acumulación de hierro
- Enfermedad de Huntington (juvenil)
- Enfermedad de Alzheimer y otras demencias
- Parkinsonismo-distonía hereditarios
- Complejo parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica de Guam
- Demencia frontotemporal/Parkinson (genes *MAPT*, *PGRN*, *FUS* y otros)
- Ataxias dominantes (*SCA2* y *SCA3*)

Secundario

Postencefalítico

iatrogénico (farmacológico)

Tóxicos exógenos: manganeso, monóxido de carbono, N-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP), metanol, mercurio

Parkinsonismo del Caribe

Estado lacunar (parkinsonismo vascular)

Encefalopatía postraumática crónica

Metabólico: hipoparatiroidismo (y calcificaciones hereditarias de los ganglios basales)

Encefalopatía portosistémica

Enfermedad de Wilson

Hidrocefalia oculta

El riesgo de presentar una EP está incrementado en los parientes en primer grado por razones genéticas mal definidas. Se han descrito variaciones en genes como *SNCA*, *MAPT* o *LRRK2*, entre otros, que predisponen a la EP esporádica. La introducción de la levodopa (L-DOPA) ha alargado la supervivencia de los pacientes en 3-5 años. La supervivencia es menor en los que alcanzan más precozmente un estadio III de Hoehn y Yahr (HY) (enfermedad generalizada) y en aquellos en los que la demencia complica el cuadro.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la EP se desconoce. Se considera el resultado de la interacción de factores naturales (el envejecimiento), genéticos y ambientales. El efecto de todos esos factores es doble: por un lado, la muerte de algunas poblaciones neuronales selectivas y, por otro, la acumulación de proteínas anormales (CL y NL).

La relación entre la clínica, las inclusiones de proteínas anormales y la muerte neuronal es motivo de controversia. La clínica motora se relaciona bien con la pérdida neuronal en la SN, pero no necesariamente con la densidad de inclusiones anormales (fig. 18.2). La neurona intenta secuestrar las protofibrillas en forma de fibras maduras en los CL, que serían estructuras inertes desde el punto de vista patogénico.

Edad y degeneración neuronal

La población de neuronas dopaminérgicas en la SN se estima en unas 500.000. La pérdida neuronal natural por el envejecimiento (4,7% de las células por década de manera lineal) comienza a ser apreciable hacia los 40 años. Es improbable que la pérdida natural de neuronas dopaminérgicas por el envejecimiento llegue a ser sintomática, pero su reserva es baja y explica la mayor susceptibilidad que presentan los ancianos al parkinsonismo inducido por fármacos antidopaminérgicos. La mayor susceptibilidad de las neuronas dopaminérgicas al envejecimiento se atribuye a que su metabolismo produce radicales oxidativos.

Selectividad lesional

No todas las neuronas dopaminérgicas del cerebro son igual de susceptibles al proceso degenerativo de la EP (es máxima en la SN compacta [SNc], mínima en la sustancia gris periacueductal e intermedia en el área tegmental ventral) (fig. 18.3A). Esta diferencia de susceptibilidad entre los núcleos dopaminérgicos se atribuye a las propiedades de descarga continua como marcapasos de las neuronas de la SN que aumenta su vulnerabilidad.

La degeneración neuronal no es selectiva de los sistemas dopaminérgicos, puesto que también se ven afectados sistemas colinérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos.

En estudios *post mortem*, la pérdida neuronal ya es del 50-90% en los primeros años de enfermedad, y los marcadores dopaminérgicos (tirosina hidroxilasa [TH] y transportadores de la dopamina [DAT]) demuestran que la denervación del putamen es leve en el primer año posdiagnóstico, moderada/intensa a los 3 años y prácticamente total a partir del cuarto año.

La comprensión de la neurotransmisión dopaminérgica (fig. 18.3B) es importante para entender los mecanismos de acción de los fármacos empleados en el tratamiento sintomático de la EP.

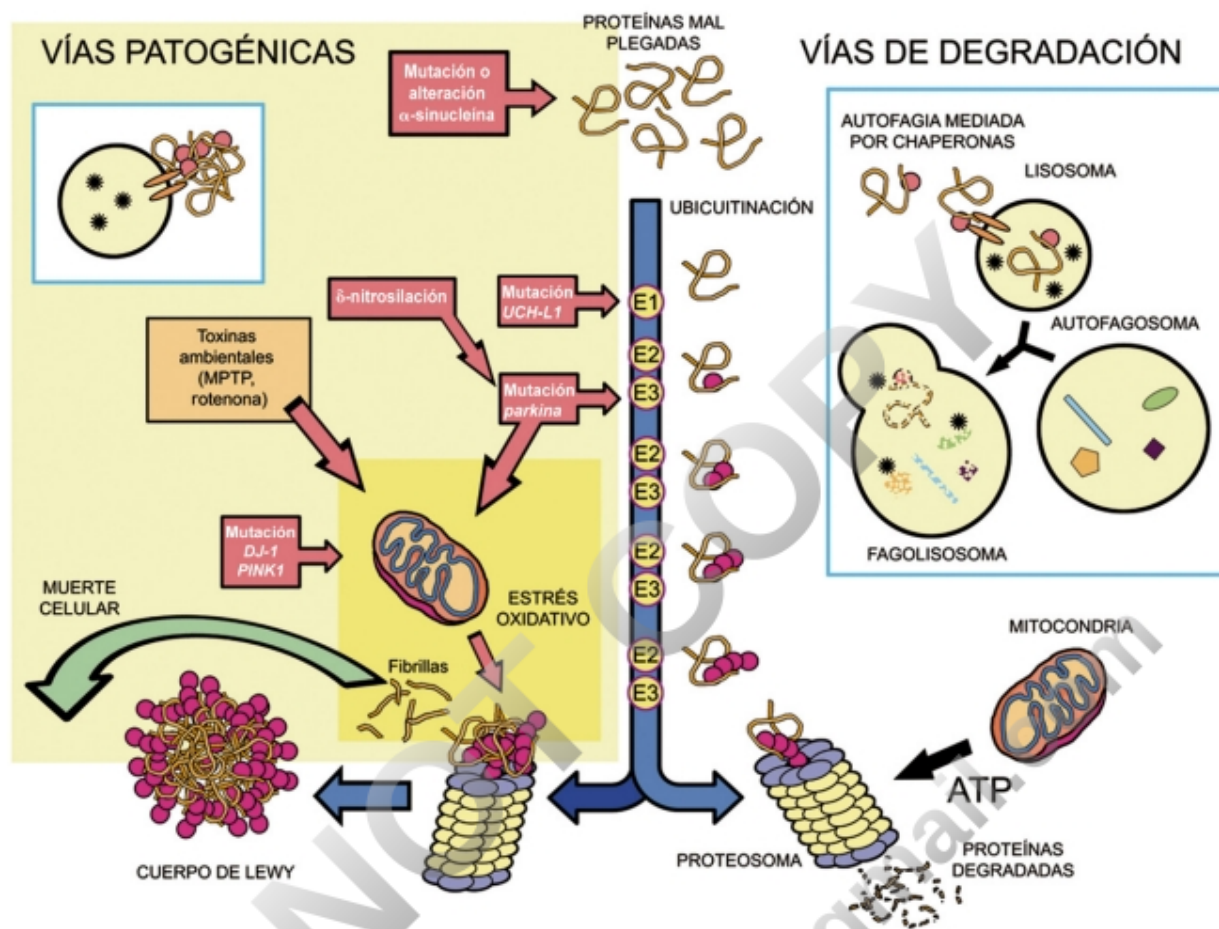


Figura 18.2 Esquema de la posible patogénesis de la enfermedad de Parkinson. En condiciones normales, a la derecha de la imagen, las proteínas normales y anormales como la α -sinucleína mutada o dañada son ubiquitinadas y degradadas en el proteosoma, que funciona adecuadamente por una buena suplencia energética de ATP procedente del metabolismo mitocondrial. El proteosoma, aunque la suplencia de ATP sea adecuada, puede saturarse en el caso de una hiperproducción de α -sinucleína, como son las duplicaciones o triplicaciones de su gen. Si por causas genéticas o ambientales hay un fallo en el metabolismo mitocondrial con aumento de estrés oxidativo y déficit de ATP, el proteosoma no degrada adecuadamente las proteínas, cuyos oligómeros (protofibrillas), por un lado, son tóxicos y producen la muerte neuronal, y por otro, se acumulan como fibrillas en los cuerpos de Lewy. Algunas de las mutaciones conocidas interfieren en la vía de la ubiquitinación, como las de *UCH-L1* y *parkina*, que son ligasas de la ubiquitina. Otras, como *DJ-1* y *PINK-1*, alteran el funcionamiento mitocondrial. Hay, además, una convergencia de los factores ambientales y tóxicos; por ejemplo, los animales transgénicos son más sensibles a tóxicos como la rotenona. Las proteínas (oligómeros) también se degradan por vía lisosomal, y al menos dos mutaciones (*ATP-13A2* y *GBA*) que alteran el funcionamiento de esta vía producen o incrementan el riesgo de enfermedad de Parkinson.

Factores genéticos

La mayoría de los casos de EP son esporádicos y solo entre el 8 y el 10% presenta un patrón mendeliano de transmisión hereditaria, pero la importancia de la influencia genética en los casos esporádicos está creciendo muy rápidamente y se conocen más de 20 loci que incrementan el riesgo de EP, algunos de los cuales se señalan en la tabla e18.1. Los portadores de las formas leves de mutación en el gen *GBA* que produce la enfermedad de Gaucher de tipo I del adulto con déficit parcial de glucocerebrosidasa, tienen un riesgo relativo 2,2 veces mayor de desarrollar EP con un adelanto de la edad de inicio (57,9 años) y si son portadores de una mutación grave que produce los tipos II y III de la enfermedad de Gaucher con un déficit importante de glucocerebrosidasa,

el riesgo se incrementa a 13,6 veces y la edad de comienzo desciende a 55,7 años. También tienen más trastornos no motores (neuropsiquiátricos). A la inversa, entre pacientes con EP confirmada neuropatológicamente, la frecuencia de mutaciones en heterocigosis en el gen *GBA* es elevada (hasta el 30% entre judíos askenazíes). Estos hallazgos, y otros, apoyan que una disfunción lisosomal participe en la patogénesis de la EP.

Se han descubierto unos 20 loci genéticos denominados *PARK* (v. tabla e18.1). *PARK 1, 4, 8, 11, 17 y 18*, además de las mutaciones en *CHCHD2*, se relacionan con formas de herencia autosómica dominante. Ciertos polimorfismos en esos genes, por ejemplo en *Park 1-SNCA* y en *Park 8-LRRK2*, confieren un incremento de riesgo para presentar la EP con algunas variaciones interraciales. *PARK 2, 6, 7, 9, y 19* son de

herencia autosómica recesiva. En la **tabla e18.1** se recogen mutaciones en otros genes que producen SP complejos o atípicos.

El haplotipo H1 del gen de la proteína τ es un factor de riesgo para sufrir EP y demencia asociada a EP (sin embargo, no lo es para sufrir enfermedad de Alzheimer). Una rara microdelección (22q11.2 del) predispone a padecer un parkinsonismo de comienzo precoz en el contexto de un síndrome complejo con dismorfia facial, alteraciones psiquiátricas, cardiopatía, inmunodeficiencia, etc.

Los parkinsonismos hereditarios pueden tener un fenotipo indistinguible de la EP idiopática, por ejemplo, los relacionados con mutaciones en *SNCA* o *LRKK2*, pero a menudo tienen fenotipos complejos. Una asociación especialmente frecuente es la de parkinsonismo y distonía, cuyas bases genéticas son muy amplias (**cuadro e18.1**).

Otra asociación de gran interés se da entre parkinsonismo, demencia de tipo frontal y enfermedad de las motoneuronas. La patología molecular más frecuente de esa agrupación es el depósito de proteína TDP-43 sea de forma esporádica o por mutaciones en el gen de *Cr9ORF72*. Demencia de tipo frontal y parkinsonismo ocurre también en las mutaciones en progranulina, *VCP*, *CHMP2B* y *FUS* (v. **cap. 26**).

Factores exógenos o ambientales

Existe una mayor incidencia de EP entre no fumadores y no consumidores de cafeína, aunque el carácter protector del

tabaco (de la nicotina) y de la cafeína no se acepta unánimemente. Se especula con hipótesis alternativas, por ejemplo el que los pacientes con EP tienen, desde años antes del debut de los síntomas motores, una menor capacidad de adicción y una mayor facilidad para abandonar estos hábitos. El consumo de antiinflamatorios no esteroideos y moderado de alcohol también se ha asociado con un riesgo menor de EP. Se ha comprobado una mayor incidencia de la enfermedad en relación con la ingesta de agua de pozos, vida rural, exposición a herbicidas o insecticidas (dieldrina), o con el proceso de industrialización, pero la enfermedad ya existía en la era preindustrial.

La N-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP) produjo en drogadictos un parkinsonismo por toxicidad selectiva sobre la SN y ha sido ampliamente utilizado para producir un modelo animal experimental. La rotenona, un tóxico selectivo del complejo I mitocondrial, también induce parkinsonismo experimentalmente. La interacción entre los factores genéticos y los ambientales viene avalada por el incremento de susceptibilidad que presentan los animales transgénicos a los tóxicos (p. ej., rotenona). Los datos epidemiológicos mundiales no avalan que los factores ambientales sean decisivos, pues no existe ninguna agrupación regional o cambios temporales en la frecuencia de la enfermedad. La inhibición del complejo I mitocondrial es candidata a ser una vía patogénica final común a diversas etiologías. Braak et al. han sugerido la hipótesis —muy discutida— de que la EP se deba a un agente externo patógeno, probablemente un virus, que atraviesa la

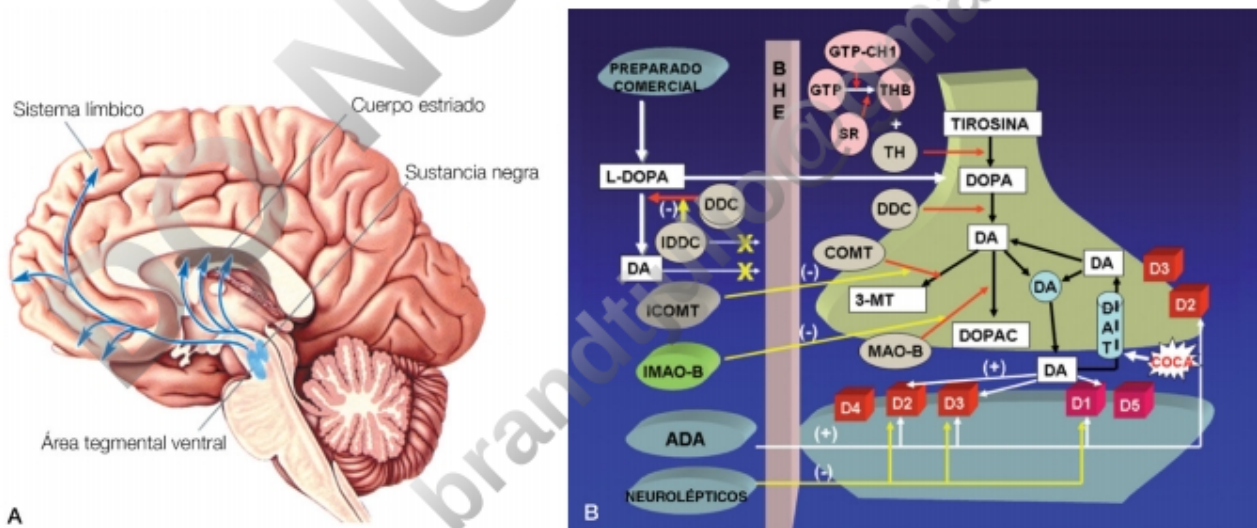


Figura 18.3 A. Esquema de las proyecciones dopaminérgicas subcorticales hacia los hemisferios cerebrales. **B.** Esquema de la neurotransmisión dopaminérgica. El compartimento sistémico está separado del sistema nervioso central (SNC) por la barrera hematoencefálica (BHE). En la terminal axonal, la tirosina se transforma en DOPA por la acción de la tirosina hidroxilasa (TH). A partir de la guanosina trifosfato (GTP) por la acción de GTP-CH1 y SR se sintetiza tetrahidrobiopterina (THB), que es coenzima de la tirosina hidroxilasa. Los déficits congénitos de TH, SR y GTP-CH1 dan lugar a SP y distónicos sin lesión estructural sensibles a la levodopa (L-DOPA). La L-DOPA exógena atraviesa la BHE para compensar el déficit de la DOPA endógena. La DOPA-descarboxilasa (DDC) transforma la L-DOPA en dopamina (DA) tanto fuera (sistémicamente) como dentro de la BHE (en la terminal axonal). Para impedir la transformación periférica/sistémica de L-DOPA en DA, se utiliza un inhibidor de la DDC periférica (IDDC) que no impide la acción de la DDC central porque no atraviesa la BHE. La DA no atraviesa la BHE. La DA se metaboliza a 3-metil-tirosina (3-MT) por acción de la catecol-O-metil-transferasa (COMT) o a didroifenilacético (DOPAC) por la acción de la monoaminoxidasa B. La DA se almacena en vesículas, que se liberan al espacio sináptico, donde actúa sobre los diferentes receptores dopaminérgicos (RD) pre- y postsinápticos. La DA es recaptada por el transportador (DAT), cuyo bloqueo por la cocaína u otras drogas permite la acción prolongada de la DA y sus efectos estimulantes. Tanto los inhibidores de la COMT como los IMAO-B atraviesan la BHE e incrementan el nivel de DA, pues disminuyen su metabolización. Los agonistas dopaminérgicos directos (ADA) estimulan los RD, mientras que los neurolepticos los bloquean.

mucosa de la nariz, produce las lesiones en el bulbo olfatorio y, por la saliva, pasa al estómago y al tracto digestivo, y por vía retrógrada, a través del vago alcanza su núcleo motor en el bulbo y produce las lesiones que ascienden después por el tronco hacia la corteza cerebral. No obstante, esta hipótesis no explica la precocidad de las lesiones en los plexos epicárdicos o pelvianos. Los parkinsonismos genéticos siguen, probablemente, las mismas vías de propagación de las lesiones, lo que sugiere que no hace falta un agente externo para explicar la EP idiopática.

Anatomía patológica

El cerebro en la EP es macroscópicamente normal salvo la despigmentación de la SN (fig. e18.1) y del *locus coeruleus*. En la SN las lesiones predominan en el tercio caudal y ventral-lateral de la zona compacta (que proyectan al putamen dorsal) y son menores en la porción dorsal. En otros parkinsonismos la lesión no es tan selectiva.

Las lesiones histológicas combinan la pérdida de neuronas y la acumulación de CL y NL. La pérdida neuronal se aprecia bien en algunas estructuras circunscritas, como en la SN, el núcleo motor dorsal del vago, el *locus coeruleus*, el núcleo basal de Meynert, la amígdala, el hipotálamo o el núcleo pedunculopontino mientras que en otras estructuras es difícil (p. ej., en la corteza). La neuromelanina se observa libre y fagocitada por microglía. Siempre que hay pérdida neuronal existe una reacción astrocitaria.

La lesión histológica elemental indicadora de la EP es el CL. Se pueden encontrar CL en otras enfermedades diferentes a la EP, mientras que, por ejemplo, en la EP producida por mutaciones en *LRRK2* o en *PARK2* no se encuentran CL en todos los cerebros. Los CL no son específicos de ningún sistema de neurotransmisión clásico. Las neuronas supervivientes contienen uno o varios CL en el citoplasma (v. fig. e18.1) o en las neuritas. Hay CL libres en el neurópilo. Los CL se forman y destruyen continuamente en el cerebro. Es muy probable que la muerte neuronal se desencadene primariamente por los oligómeros tóxicos de α -sinucleína anormal y que los CL sean el resultado del intento de la célula por su secuestro cuando forman fibrillas insolubles.

Los CL de los núcleos del tronco cerebral son eosinófilos y concéntricos, con un núcleo granuloso denso y un halo filamentos más claro. Los CL de las neuronas corticales no suelen ser concéntricos. Las inclusiones pálidas no concéntricas preceden a los CL. Estos contienen numerosas proteínas en especial α -sinucleína anormalmente fosforilada y plegada (fig. e18.2). Se encuentran CL de manera casual en pacientes fallecidos por otra causa (en el 3,6% de los de 50-59 años, hasta en el 11,5% de los de 80-89 años), lo que se interpreta como estados presintomáticos de la EP.

La densidad y distribución histológica de los CL permite reconocer estadios que sirven para la clasificación neuropatológica. Una clasificación propone cuatro estadios, I: bulbo olfatorio; IIa: tronco; IIb: límbico; III: tronco y límbico; IV: neocortical. Por su parte, Braak et al. han propuesto que las dos estructuras en las que aparecen en primer lugar los CL son el núcleo motor dorsal del vago (nmdX) y la vía olfatoria (estadio I) seguidos del *locus coeruleus* (estadio II) amígdala, n. basal y SNc (estadio III) prosencéfalo basal y mesocorteza (estadio IV) y neocortez (estadios V y VI).

Estas clasificaciones tienen validez neuropatológica (homogeneizar los conceptos y los informes neuropatológicos), pero no es seguro que tengan validez patogénica universal. Un importante número de casos que tienen muchas lesiones corticales no las presentan en el tronco o en el bulbo olfatorio, o bien hay cerebros con lesiones en el *locus coeruleus* pero no en el nmdX. Al menos el 15% de los cerebros que contienen CL no siguen el patrón propuesto por Braak et al.

Los CL y la α -sinucleína anormal también se encuentran en la médula espinal y en el sistema nervioso vegetativo (SNV) periférico: ganglios simpáticos y fibras autonómicas de distintos órganos, fundamentalmente epicardio, piel, glándulas salivares, médula adrenal, tracto digestivo y urinario, en las terminales nerviosas de la piel y en los husos neuromusculares. La correlación clínica de estos hallazgos neuropatológicos es difícil, pero sugieren que el SNV y en particular el simpático cardíaco es la estructura que primero se ve afectada y que su detección en sujetos asintomáticos podría indicar una fase presintomática de la enfermedad.

La correlación entre los síntomas motores de la enfermedad y la patología de α -sinucleína en la SN está bien establecida, no así los síntomas no motores. En general, los estadios 1-3 se corresponden con una enfermedad preclínica (sin síntomas evidentes) o prodrómica (síntomas presentes, pero insuficientes para el diagnóstico, como hiposmia, trastorno del sueño, del ánimo, disautonomía o leve afectación motora). A partir del estadio 4, el daño de la SN sería ya de magnitud suficiente como para que se manifiesten los característicos síntomas motores que permiten el diagnóstico. La correlación entre el deterioro cognitivo y el depósito cortical de α -sinucleína anormal no es biunívoca. Esto puede deberse a que no se detectan, con los medios convencionales, posibles lesiones ultraestructurales (sinapsis) o disfunciones fisiológicas que ocurren antes que la muerte neuronal y el depósito de CL, y también a la coexistencia de otra patología degenerativa (de proteína τ) como causa del deterioro cognitivo hasta en el 50% de los pacientes con demencia. Otro proceso difícil de apreciar es el efecto deletéreo de la reacción inflamatoria glial y microglial presente en las áreas lesionadas.

Vías patogénicas

Además de las ya mencionadas, otras vías patogénicas se deducen de los defectos que producen las diversas mutaciones genéticas relacionadas con la EP y que se resumen en la tabla e18.2.

Los oligómeros de α -sinucleína producen una toxicidad celular general, estrés mitocondrial, disfunción sináptica y compromiso de la membrana celular. Hay muchas pruebas experimentales de que los oligómeros de α -sinucleína pueden propagarse de célula a célula por un mecanismo *prion-like*, lo que podría explicar la progresión de las lesiones ascendentes por el tronco cerebral hasta la corteza. Pero ya se ha mencionado que en un buen número de los cerebros no se sigue ese patrón de progresión.

La α -sinucleína de la EP se ha transmitido al animal de experimentación, pero la transmisibilidad a la especie humana no está probada. S. Prusiner considera que la α -sinucleína de la atrofia multisistémica (AMS) tiene todas las características de un prion, pero no así la de la EP, que sería una *cepa* diferente.

Fisiopatología

La SNc ventral proyecta terminaciones dopaminérgicas al putamen, mientras que la porción dorsolateral lo hace al caudado. El área tegmental se proyecta hacia la región fronto-basal y septal (núcleo *acumbens*). Estos núcleos proporcionan la práctica totalidad de la síntesis fisiológica y de las proyecciones subcorticales de DA. De ahí que su lesión produzca un déficit de DA tan importante en el sistema nervioso central (SNC). La reducción de la síntesis de DA en la vía nigroestriada también se expresa por niveles bajos de TH, de la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos y del ácido homovanílico. En los estudios *post mortem* hay una relación directa entre la pérdida de la innervación dopaminérgica y la duración de la enfermedad. A los 4 años de evolución sintomática, la denervación es prácticamente total.

La proyección dopaminérgica al cuerpo estriado forma parte del circuito motor (corteza motora-cuerpo estriado-globo pálido-núcleo ventral lateral del tálamo-área motora suplementaria-corteza motora) (v. cap. 3). La estimulación dopaminérgica ejerce un efecto excitador sobre los receptores D1 de la vía directa estriado-pálido interno, mientras que es inhibitoria de los receptores D2 de la vía indirecta estriado-pálido externo-núcleo subtalámico-pálido interno. El resultado final del déficit dopaminérgico nigroestriado es una gran hiperactividad del núcleo subtalámico y del pálido interno, lo que se ha confirmado en los registros de la actividad neuronal en monos parkinsonianos por MPTP y en los pacientes durante las intervenciones quirúrgicas. Esta hiperactividad descontrolada estimula el efecto inhibitorio talamocortical sobre el área motora suplementaria y es responsable de la acinesia (v. fig. e3.8). El área motora suplementaria tiene la facultad de desencadenar movimientos secuenciales y repetidos mediados por claves internas (no guiadas visualmente ni por otro estímulo). En los pacientes parkinsonianos, las áreas frontales medias se activan menos en la tomografía por emisión de protones (PET) durante los movimientos secuenciales de los dedos que en los individuos control. Cuando se revierte la acinesia mediante apomorfina o tras la estimulación del núcleo subtalámico, se incrementan de forma importante el flujo y el metabolismo en el área motora suplementaria.

La densidad de receptores dopaminérgicos (RD) estriatales se conserva aproximadamente en límites normales. Esto explica que se mantenga tardíamente la respuesta a los agonistas directos de los RD (ARD). Sin embargo, el estado de afinidad de los RD puede sufrir cambios, bien de hipersensibilidad por denervación o de *regulación a la baja* por la terapia con L-DOPA, que expliquen la fisiopatología de las respuestas complejas observables en los enfermos crónicos.

Los subtipos de RD más importantes se denominan D1 y D2 (los D5 son similares a los D1; los D3 y D4 también son semejantes a los D2). Los fármacos ARD y la propia DA activan todos los tipos de RD, aunque con alguna selectividad por uno u otro. Los receptores D2 se encuentran en las terminales nigroestriadas; su activación se cree que va ligada de forma preferente a la acción farmacológica de la L-DOPA y de los ARD, pero es posible que sea necesaria la activación de ambos tipos de RD para lograr una verdadera eficacia antiparkinsoniana. No existe ningún agonista selectivo de los receptores D1 con aplicación clínica.

En los SP debidos a lesiones estriatales de cualquier causa (tóxica, isquémica, degenerativa, etc.), la pérdida de los receptores D2 estriatales (postsinápticos), junto con la lesión de las conexiones intrínsecas de los ganglios basales, impiden el efecto de la L-DOPA y de los ARD, lo que explica la ausencia de efecto terapéutico. También explica el resultado de las pruebas de neuroimagen funcional. En estos parkinsonismos *postsinápticos*, la SPECT o la PET con un ligando para los receptores D2 mostrará su déficit, mientras que en la EP como ejemplo de parkinsonismo *presináptico* la densidad de receptores D2 será normal.

El defecto en la vía dopaminérgica mesolímbica se ha puesto en relación con los síntomas psíquicos (bradifrenia y otros) que son comunes en los pacientes con EP. En el sistema límbico predominan los receptores D3. Se supone que su activación es la responsable de los síntomas psicóticos y del trastorno del control de impulsos que producen los ARD y que, a la inversa, el efecto antipsicótico de los neurolepticos está relacionado con su capacidad para bloquear este tipo de RD. Los trastornos vegetativos pueden deberse a la afectación del núcleo motor dorsal del vago, de los ganglios simpáticos, del *locus coeruleus* y de otras estructuras noradrenérgicas como el núcleo *parabraquialis*, que tiene importantes conexiones con el hipotálamo, la amígdala, la estria *terminalis* y los núcleos del tronco cerebral. Asimismo, se ha demostrado la afectación precoz (fase presintomática) de la innervación simpática del corazón y de los plexos abdominales con depósito de agregados de α -sinucleína y degeneración de los axones distales antes que los somas neuronales (ganglios).

Otros sistemas de neurotransmisión también se encuentran alterados (colinérgico, noradrenérgico, serotoninérgico), pero su significado es incierto, aunque podrían estar relacionados con determinadas manifestaciones no motoras de la enfermedad. Los pacientes con deterioro cognitivo presentan un déficit colinérgico sobre cuya base se ha propuesto el tratamiento con anticolinesterásicos.

Clínica

En el concepto tradicional, la EP comienza cuando aparecen los síntomas motores cardinales, hipocinesia, temblor de reposo o rigidez. Pero en congruencia con la neuropatología que demuestra lesiones más precoces en el bulbo olfatorio, en el SNV o en el tronco cerebral, se reconoce hoy día que la EP tiene una larga fase *premotora* o *prodrómica* de muchos años en la que los síntomas más frecuentes y reconocibles son hiposmia, disautonomía (estreñimiento, disfunción eréctil, hipotensión ortostática, disfunción urinaria), somnolencia diurna, alteración del sueño REM, trastornos afectivos y ansiedad (fig. 18.4). El valor predictivo negativo de esos síntomas es superior al 90%, pero el valor predictivo positivo no supera el 60%.

Los síntomas iniciales en la EP pueden ser engañosos, como sutiles cambios de carácter o lentitud de movimientos que en ocasiones se confunden con depresión o senectud. La disminución unilateral de la motilidad puede aparentar un ictus cerebral. La rigidez y la inmovilidad producen dolores de espalda o de las extremidades atribuidos a problemas reumáticos y pueden estar presentes durante meses antes de ser correctamente interpretados.

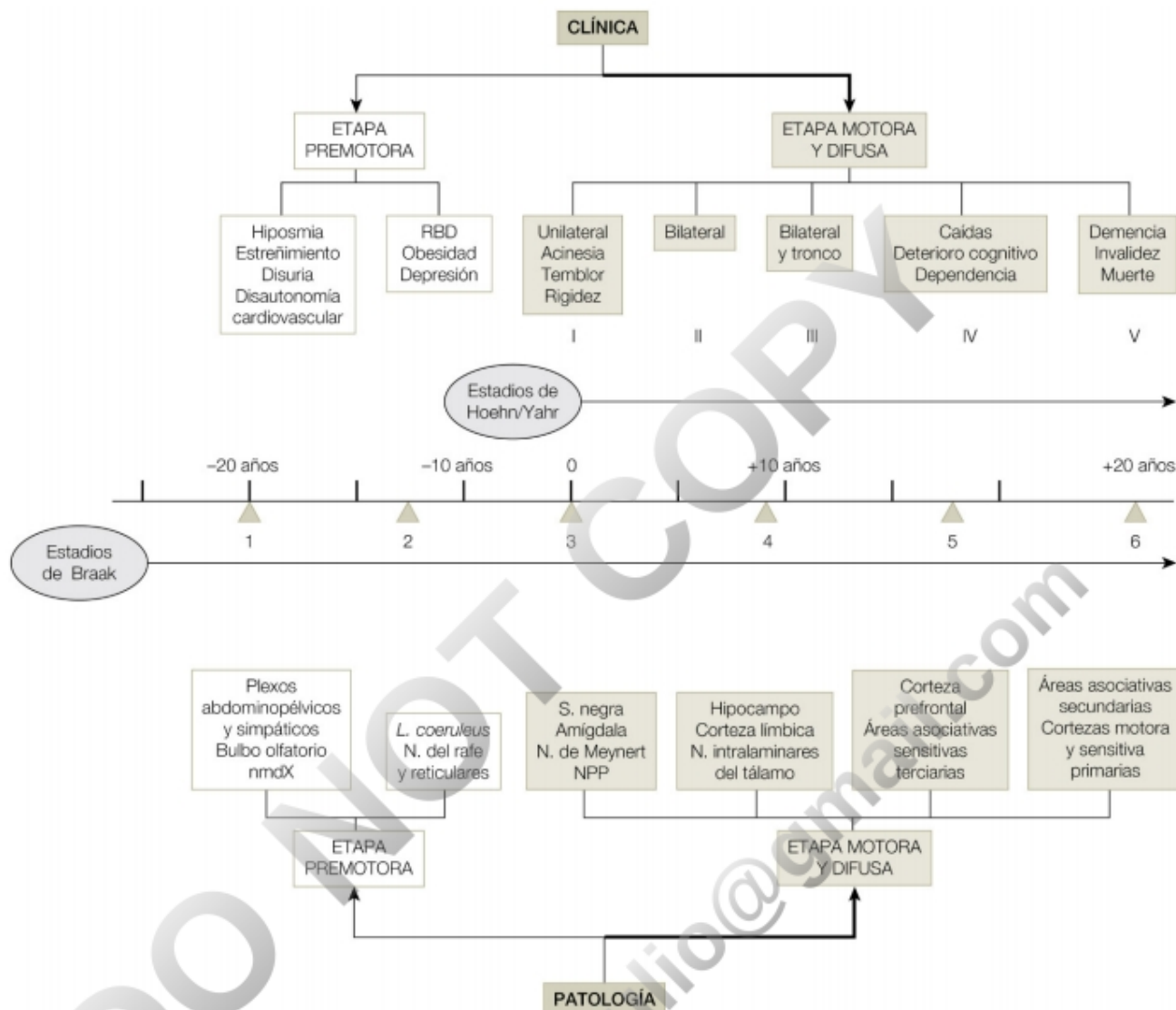


Figura 18.4 Esquema de la posible historia natural clínica y patológica de la enfermedad de Parkinson idiopática (inspirada en las hipótesis de Braak). En los cuadros superiores se resumen las etapas clínicas con los estadios clásicos de Hoehn y Yahr (HY), y en los cuadros inferiores, las etapas patológicas de acuerdo con los seis estadios de Braak. Según las ideas tradicionales, la enfermedad comenzaba en la etapa motora (año 0 de la línea central) por los síntomas unilaterales (estadio I de HY) y progresaba hasta la muerte en unos 20 años. Se sabía, por estudios neuropatológicos e isotópicos, que las lesiones en la sustancia negra (estadio 3 de Braak) podían empezar unos 5 años antes del comienzo de los síntomas motores y unos 10 años antes en otras estructuras del tronco (estadio 2 de Braak) si se consideraba los cuerpos de Lewy «incidentales» como una manifestación presintomática de la enfermedad. Según las ideas actuales, la enfermedad posiblemente comience de 10 a 20 años antes por signos y síntomas «no motores» (anosmia, disautonomía, trastorno de conducta del sueño REM [RBD], depresión, etc.) cuyas bases neuropatológicas corresponden a los estadios 1 y 2 de Braak. Pero estos modelos evolutivos no son rígidos y tienen muchas excepciones o discordancias. La primera es la conocida disociación clínico-patológica. Es el caso, por ejemplo, de los pacientes con lesiones neuropatológicas en estadios 5 o 6 de Braak que no tienen clínicamente deterioro cognitivo. Desde el punto de vista evolutivo, las flechas gruesas indican que los pacientes no siempre siguen las etapas indicadas. Por ejemplo, clínicamente, muchos pacientes comienzan los síntomas motores bilateralmente e incluso con deterioro cognitivo y, sin embargo, no tienen anosmia ni disautonomía relevantes. Asimismo, neuropatológicamente, hay casos con intensas lesiones en la sustancia negra sin lesiones en el bulbo, lo que contradice la hipótesis de su progresión ascendente por un mecanismo *prion-like*, al menos en algunos casos. nmdX, núcleo motor dorsal del vago; NPP, núcleo pedunculopontino.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los síntomas y signos motores capitales de la EP son la acinesia o hipocinesia (bradicinesia), el temblor de reposo a 4-6 Hz y la rigidez, los tres muy a menudo de comienzo hemicorporal; los trastornos del equilibrio, postura y marcha (cuadro 18.2) son más tardíos en la evolución.

Bradicinesia

Es la lentitud para efectuar movimientos voluntarios o automáticos. Durante los movimientos repetitivos se acompaña de un decremento progresivo de la amplitud (hipocinesia) y

CUADRO 18.2 Síntomas y signos de la enfermedad de Parkinson

Síntomas fundamentales

Acinesia, bradicinesia
Temblor
Rigidez
Trastornos posturales

Trastornos del sueño

Insomnio, sueño fragmentado
Piernas inquietas y movimientos periódicos de las extremidades
Nicturia
Trastorno de conducta del sueño REM
Pesadillas y alucinaciones nocturnas
Calambres nocturnos en extremidades
Disonía *off*
Empeoramiento nocturno de síntomas motores
Hipersomnia diurna
Ataques de sueño

Trastornos psiquiátricos y conductuales

Trastornos neuropsicológicos (funciones ejecutivas, funciones visuoespaciales)
Depresión
Cuadros psicóticos
Deterioro cognitivo
Trastorno del control de impulsos

Síntomas disautonómicos

Hipotensión ortostática
Pérdida de la arritmia respiratoria
Urgencia-incontinencia vesical
Estreñimiento-disfagia, gastroparesia
Impotencia sexual
Crisis de sudoración, seborrea

Otros síntomas

Anosmia-hiposmia
Disartria, disfonía, taquifemia, palilalia
Dolores musculares
Dolores sin causa aparente
Osteoporosis
Conjuntivitis

pérdida del ritmo. Acinesia es, en sentido estricto, ausencia de movimiento, aunque con frecuencia se utiliza como sinónimo de bradicinesia. Es más ajustado usar hipocinesia. La mayoría de los enfermos relatan este síntoma como «falta de fuerza».

Los primeros síntomas suelen ser la dificultad para realizar los movimientos finos como escribir, coser, abrocharse botones pequeños o atar los cordones de los zapatos, y para movimientos repetidos como batir un huevo o afeitarse. La bradicinesia se pone de manifiesto cuando se le pide al paciente que golpee rápida y repetidamente la yema del dedo índice con la del pulgar, contar con el pulgar los otros dedos de la mano, que abra y cierre la mano, realice movimientos de pronosupinación o golpee el suelo con el pie, y también en

la falta de braceo al andar (vídeos 18.1a y 18.1b). Están disminuidos los movimientos automáticos o sincinéticos, por lo que no acciona al hablar (con una o ambas manos) y le cuesta buscar el apoyo de los brazos para levantarse de un sillón. En la EP desarrollada el paciente tiende a permanecer quieto e inactivo, la cara es inexpresiva (amimia), la mirada, fija, y el parpadeo, escaso. Le cuesta levantarse de sitios bajos, darse la vuelta en la cama o vestirse. La voz es hipofónica y monótona; la escritura, pequeña e irregular (micrografía; fig. e18.3). No efectúa movimientos superfluos ni de adaptación, pero en situaciones de estrés puede experimentar una hipercinesia paradójica.

Rigidez

Es un estado continuo de tensión y firmeza muscular que dificulta el desplazamiento de las articulaciones y el explorador lo nota al mover las extremidades o la cabeza del paciente. La rigidez parkinsoniana no depende de la velocidad ni de los grados de abertura de la articulación, por lo que se aprecia durante todo el arco del movimiento de una extremidad. La rigidez puede apreciarse como intermitente si coexiste con temblor; por ello, al extender el brazo parece que se mueve la palanca de una «rueda dentada» (signo de Negro). La rigidez en una extremidad aumenta con los movimientos voluntarios de la otra (signo de Froment). La rigidez también se expresa por una reacción de acortamiento exagerada, por ejemplo, se incrementa mucho la tensión del bíceps y de su tendón al flexionar pasivamente el codo. La rigidez aparece muy precozmente en los músculos axiales del tronco y del cuello, donde debe buscarse de forma expresa cuando se sospecha una EP incipiente. La rigidez también se aprecia por la disminución del penduleo de un brazo respecto al otro cuando el explorador rota los hombros del paciente de un lado al otro con los brazos colgando.

Temblor

El temblor típico de las extremidades es de reposo, con una frecuencia de 4-6 Hz, es de predominio distal, de flexoextensión de los dedos de la mano y pronosupinación de la muñeca, aumenta con la concentración (recitar los meses hacia atrás) (vídeo 18.2) y con el estrés de sentirse observado, y desaparece con el sueño. Suele persistir durante la marcha (vídeo 18.3). A veces, los pacientes no tienen temblor visible, pero se puede apreciar por palpación de los músculos (o por registro mediante electromiograma [EMG]) y el enfermo lo nota «por dentro». El temblor suele empezar en una mano y, con el tiempo, pasa antes a la pierna del mismo lado que a la otra mano. El temblor esencial (TE), en general, afecta primero a una mano y luego a la otra, o ambas a la vez, antes que a las piernas. No es raro que en la EP, en especial en variedades precoces o hereditarias, el temblor empiece o predomine en la pierna, lo que no ocurre en el TE. También es posible que el temblor afecte a estructuras cefálicas, sobre todo a la mandíbula y más a menudo por encima de los 70 años. El temblor cefálico suele ser de tipo *afirmativo* (de flexoextensión). El 10% de los pacientes pueden presentar temblor de acción (postural ± cinético) de igual o mayor frecuencia (6-8 Hz) que el temblor de reposo característico, y que suele aparecer con cierta latencia tras extender los brazos al frente (temblor «reemergente»).

En ocasiones es verdaderamente difícil distinguir entre el temblor parkinsoniano aislado y el temblor esencial. Se ha propuesto que el «índice de estabilidad del temblor» obtenido en un registro mediante acelerómetro tiene una gran sensibilidad y especificidad para hacer esa distinción.

Trastornos de la postura

No suelen ser evidentes en las fases precoces de la enfermedad, sobre todo si es unilateral. El paciente tiende a adoptar una postura con flexión del cuello y del tronco; los brazos también están ligeramente flexionados y más pegados al cuerpo. Si la enfermedad avanza muy asimétrica, el paciente se inclina a un lado. La desviación del tronco puede ser un síntoma precoz y se nota o acentúa cuando el paciente está cansado, por ejemplo si ha caminado más de lo habitual. Una desviación muy marcada y precoz del tronco a un lado (síndrome de la torre de Pisa) o del cuello hacia delante (*antecolli*) debe hacer pensar en la AMS. Se denomina *camptocormia* a la postura de flexión casi total por la cintura durante la bipedestación. Puede aparecer en el 6-20% de los pacientes y se relaciona con la gravedad de la enfermedad y con otras manifestaciones como el deterioro cognitivo o las caídas. No se debe a una fijación articular de la columna dorsolumbar (aunque haya signos radiológicos de espondiloartrosis), pues la espalda se extiende si el paciente se acuesta.

Fatiga

Es muy común que los pacientes refieran fatiga o cansancio excesivo con esfuerzos leves. Pasado un límite, tienen la impresión de haber agotado su reserva («no puedo volver a casa»). La fatiga se acentúa fácilmente por el calor u otras alteraciones ambientales y se puede combinar con somnolencia diurna.

Alteraciones de la marcha

Los pacientes tienen dificultad para iniciar la marcha y también para detenerse a la orden. Los pasos son cortos y se pueden acelerar como persiguiendo su centro de gravedad (festinación), sobre todo si hay pendiente hacia abajo. Los giros se descomponen en varios pasos pequeños, con riesgo de bloqueos, inestabilidad y caídas. Los trastornos graves de la marcha y las caídas suelen ser síntomas tardíos en la evolución de la EP. Su aparición precoz debe hacer pensar en otros SP, en especial en la parálisis supranuclear progresiva (PSP). Los trastornos de la marcha, que pueden dejar al paciente parado, incapaz de dar un paso, se acentúan cuando debe atravesar una puerta, cruzar un paso de peatones o un pasillo estrecho, y justo cuando faltan un par de pasos para llegar a la silla donde quiere sentarse (o a otro objetivo). Para sorpresa de los familiares, andan peor en casa que en la calle o en el campo y pueden tener más facilidad para subir escaleras que para andar en llano.

Caídas

Se deben a la pérdida de los *reflejos posturales* del tronco. Las caídas suelen ser hacia delante cuando el paciente festina o cuando se le quedan los pies pegados al suelo, y hacia atrás cuando gira o se incorpora de una silla y vuelve a caerse sin llegar a enderezar el tronco. Con el paciente de pie y ojos cerrados, es fácil observar que no resiste o cae en bloque hacia atrás al mínimo empujón.

Acatisia

Es una necesidad imperiosa de moverse que incapacita al paciente para aguantarse en una postura durante más de unos segundos, sea sentado o de pie o en la cama. Si no está impedido, suele levantarse y pasear, o bien estando de pie cambia el peso del cuerpo de un pie a otro constantemente. Si está impedido solicita que le cambien continuamente de postura. Se acompaña a menudo de un intenso desasosiego y ansiedad. La acatisia es poco intensa en la EP idiopática al principio de la evolución y, sin embargo, es muy intensa en los SP por neurolepticos. Los pacientes con EP avanzada suelen tener acatisia intensa en los periodos *off* o durante la noche, y es una causa de insomnio muy frecuente.

Alteraciones vegetativas

Los trastornos disautónómicos son precoces y anteceden a las manifestaciones motoras. El «fallo autonómico puro» es un síndrome que tiene como base una sinucleinopatía y que con el tiempo puede evolucionar hacia una EP, una AMS o más raramente una demencia.

El primer trastorno disautónómico es, posiblemente, la pérdida de la arritmia sinusal respiratoria por denervación cardíaca. Tanto este trastorno como la hipotensión ortostática no suelen ser sintomáticos, pero se detectan en las pruebas oportunas. Una hipotensión ortostática grave, sobre todo si llega al síncope, es mucho más frecuente en la AMS. La disautonomía cardíaca en la EP es posganglionar y está relacionada con las lesiones de los ganglios y fibras simpáticas, y, por ello, se detecta en la tomografía por emisión de fotones con 123 metayodo-bencil guanidina (SPECT-MIBG) una denervación miocárdica, mientras que en la AMS, en la que la disautonomía es fundamentalmente preganglionar, la SPECT-MIBG es normal.

La *sialorrea* se debe a la hipocinesia de la deglución. La *seborrea* se debe a un aumento de la secreción grasa del sudor y a las dificultades de higiene. La *disfunción eréctil* es frecuente, pero no es tan precoz ni tan intensa como en la AMS. En el tracto urinario, el síntoma más frecuente es la *hiperactividad del detrusor* que produce polaquiuria con *urgencia miccional* y con escapes fáciles. El *estreñimiento* es casi universal en los pacientes con EP, y es posible que se deba a disautonomía intestinal (además del efecto secundario de los fármacos). También tienen *gastroparesia* con digestiones lentas y a veces vómitos de retención.

Hiposmia

Puede preceder en varios años a la aparición de los trastornos motores. Hay depósitos muy precoces e intensos de α -sinucleína en el bulbo olfatorio, pero la anosmia se correlaciona mejor con la pérdida neuronal de la vía olfatoria central. El paciente rara vez refiere la pérdida del olfato de manera espontánea. Se detecta y evalúa mediante baterías ya normalizadas.

Anomalías oculares

Destacan el reflejo glabellar inagotable, el cierre involuntario de los párpados bien por blefaroespasmos o bien por apraxia palpebral (o por ambos), las sacadas hipométricas y las dificultades para la convergencia y para la mirada conjugada vertical hacia arriba. Las anomalías oculomotoras graves deben hacer pensar en un parkinsonismo diferente de la EP.

Trastornos del habla

Entre ellos se encuentran la hipofonía, la palilalia (repetición de las primeras sílabas o palabras de una frase) y la taquifemia (aceleración progresiva del habla).

Movimientos distónicos

Un pequeño porcentaje de pacientes presentan distonía al comienzo de su EP, por ejemplo, la inversión del pie en la marcha, pero la presencia de distonía precoz (antes de comenzar ningún tratamiento) debe hacer pensar en alguno de los parkinsonismos genéticamente determinados. Con el tiempo, algunos pacientes tienen una postura distónica de las manos con los dedos en semiflexión y abducción.

Dolor

Es muy frecuente y de diversa naturaleza. Se ha clasificado en tres tipos por su patogenia posiblemente diferente: *a)* dolor musculoesquelético. Tiene que ver con la rigidez y la hipocinesia. Casi todos los pacientes con pobre respuesta o con un síndrome asimétrico con desviación de la columna tienen dolores de este tipo. Tendinitis o bursitis en rodillas, caderas y hombros son comunes; *b)* dolor distónico. Es el que acompaña a los períodos *off* o las distonías espontáneas de los pacientes, y *c)* dolores neuropáticos. Algunos de estos siguen una distribución radicular, pero otros, de probable origen central, no tienen una distribución neural, sino regional, por ejemplo en una pierna o en ambas por su cara anterior. Se describen como punzantes o disestésicos. Algunos ocurren en períodos *off*, pero otros son independientes del tratamiento. Es posible que en algunos casos se deba a una polineuropatía de fibra fina, que se ha demostrado es más frecuente en los pacientes con EP que en controles.

Trastornos afectivos

La depresión y la ansiedad son comunes, tanto reactivas como relacionadas, probablemente, con los defectos neuroquímicos subyacentes y muy en particular con el defecto serotoninérgico.

Alteraciones del sueño

El sueño tiende a estar fragmentado ya en fases precoces de la EP, con reducción sobre todo del sueño NREM, mientras que el porcentaje de sueño REM está más o menos conservado. Es frecuente el sueño REM sin atonía, que es la base fisiopatológica del trastorno de conducta del sueño REM (RBD, *REM sleep behavior disorder*) (v. cap. 27) que puede preceder en años a la sintomatología motora. Es posible que los pacientes parkinsonianos con RBD tengan un fenotipo algo diferente con mayor disautonomía y deterioro cognitivo.

Con el avance de la enfermedad se reduce el sueño REM y son muy frecuentes los movimientos anormales periódicos de las piernas y el síndrome de piernas inquietas. La urgencia miccional y la nicturia son dos problemas muy prevalentes y que distorsionan mucho el sueño de los pacientes, junto con la incomodidad derivada de la inmovilidad y por los dolores, calambres y distonías que acompañan los períodos *off* de la medicación. La frecuencia de las apneas de sueño también aumenta. Por todo ello, la eficacia del sueño es baja. En los pacientes con demencia es muy frecuente la hipersomnia diurna.

Trastornos neuropsicológicos

Están presentes desde el comienzo de la enfermedad. Son independientes del síndrome motor y afectan sobre todo a funciones «frontales». Consisten en lentitud de los procesos mentales y de la toma de decisiones, perseveración, disminución de la fluidez verbal, alteración de la memoria de trabajo o secuenciación cognitiva, y también de las tareas visuoespaciales. Se relacionan con el déficit dopaminérgico mesolímbico o mesocortical (vía frontoestriada).

En estudios longitudinales, casi todos los pacientes presentan un declinar en las tareas cognitivas. Hasta el 80% traspasan el umbral de la demencia a los 20 años de evolución. La pérdida de la fluidez verbal es el defecto neuropsicológico precoz que indica mayor riesgo de evolución hacia la demencia.

Trastorno del control de impulsos

En este concepto se incluyen comportamientos inadecuados de los pacientes, que pueden ser perjudiciales e incluso auto-destructivos, como por ejemplo la tendencia compulsiva a las compras y al juego (ludopatía), hiperfagia, hipererotismo, voyerismo, promiscuidad sexual y cleptomanía. Ocurren en pacientes tratados sobre todo con ARD, y menos con L-DOPA. Incluso se observa en pacientes con síndrome de piernas inquietas tratados con dosis relativamente bajas de dopaminérgicos. Ocasionalmente ocurren tras estimulación cerebral profunda (ECP). Se relacionan fisiopatológicamente con una disfunción en el sistema dopaminérgico frontoestriatal de recompensa, especialmente del lado izquierdo. Relacionado con la terapia dopaminérgica está, también, el síndrome de desregulación de L-DOPA, que lleva a los pacientes a un incremento progresivo y abusivo de la dosis del fármaco.

Alteraciones visuales

Algunas alteraciones visuales (agudeza, contraste, color) son precoces, subclínicas, detectables instrumentalmente y posiblemente relacionadas con alteraciones dopaminérgicas retinianas (mejoran con L-DOPA). Más adelante los pacientes tienen alteradas muchas funciones visuales centrales, como la percepción de los objetos, del movimiento, de las caras, de las emociones, la rotación mental de los objetos, la integración visuoespacial, etc.

Las alucinaciones visuales pueden estar presentes de manera sutil al inicio de la evolución y son muy frecuentes en los pacientes avanzados, especialmente si evolucionan hacia la psicosis y la demencia, de las que no rara vez son el primer síntoma. Las agravan los fármacos dopaminérgicos, sobre todo los ARD. No se relacionan directamente ni con la abundancia de CL en la corteza occipital ni con su atrofia, por lo que se les supone otra base que puede ser el déficit colinérgico, dado que mejoran con los fármacos anticolinesterásicos centrales (p. ej., donepezilo o rivastigmina).

Las alucinaciones suelen ser de figuras complejas (personas, animales) y son más frecuentes al atardecer o con escasa luz ambiental. Las personas de las alucinaciones permanecen silenciosas, aunque hagan actividades diversas. Esa ausencia de componente verbal las distingue de las que aparecen en los estados psicóticos en las que las figuras de las alucinaciones emiten mensajes a los pacientes.

Psicosis

Es frecuente y se correlaciona con varios factores, como el estadio avanzado de la enfermedad, el deterioro cognitivo, la depresión y los trastornos del sueño. Su principal sustrato es la disfunción de los circuitos de las funciones ejecutivas, del sistema mesolímbico y las cortezas asociativas visuoespaciales. Además de las alucinaciones visuales, los pacientes presentan ideas delirantes, falsos reconocimientos, agitación y agresividad.

Demencia

La demencia es muy frecuente con la evolución y alcanza al 80% de los pacientes con 15-20 años de enfermedad. Si la demencia ocurre pronto o es el trastorno inicial, se denomina convencionalmente demencia con CL (v. cap. 26). Pero si la demencia aparece tardíamente tras varios años de evolución, se denomina demencia en la EP. Hay un acuerdo en considerar que ambos síndromes forman parte del mismo proceso patológico, pero tienen algunas diferencias de predisposición genética y de neuropatología. La demencia con CL suele ser una sinucleinopatía, mientras que la demencia de la EP suele tener una base neuropatológica y neuroquímica multifactorial, y en cada paciente intervienen con distinto peso la asociación con enfermedad vascular cerebral, la aparición de otras degeneraciones neuronales (del tipo de la enfermedad de Alzheimer), el efecto de los fármacos y la extensión de la patología de la α -sinucleína (CL y NL) a la corteza cerebral. La correlación entre la densidad de CL y NL y la demencia no es biunívoca (los pacientes con un alto grado de lesiones no tienen demencia, y viceversa).

Diagnóstico

El diagnóstico de la EP es básicamente clínico. Las pruebas complementarias permiten excluir otras causas de SP expuestas en el cuadro 18.1.

Los criterios de diagnóstico clínico más empleados han sido los del United Kingdom Brain Bank. La Movement Disorders Society ha propuesto nuevos criterios orientados a la investigación, pero que pueden adaptarse a la práctica clínica, tanto de la EP en fase prodrómica como en la fase motora (cuadro 18.3). La European Federation of Neurological Societies/Movement Disorder Society-European Section (EFNS/MDS-ES) también ha hecho una guía de recomendaciones para el diagnóstico clínico y el uso de los exámenes complementarios.

Dependiendo de la experiencia de los observadores y del tiempo de seguimiento, el 10-20% de los pacientes que llegan a la autopsia con el diagnóstico clínico de EP tiene otro proceso neuropatológico. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) cerebral ordinarias son normales. Mediante secuencias especiales en la RM se pueden identificar anomalías muy específicas en la SN y en el estriado, pero no se aplican en la práctica ordinaria. En la ecografía transcraneal, la SN tiene una importante hiperecogenicidad por acumulación de hierro.

La SPECT-[(123)I] β -CIT (2 β -carbometoxi-3 β -(4-iodofenil)tropano) (SPECT- β -CIT, que es más asequible) y la PET con fluorodopa permiten valorar la porción presináptica de la vía dopaminérgica nigroestriada. Todas las enfermedades con degeneración nigrica (todos los parkinsonismos *presinápticos*) presentan un déficit en esta vía dopaminérgica (fig. 18.5). Por tanto, esas técnicas confirman el defecto dopaminérgico nigroestriado, pero no permiten distinguir entre ellos (p. ej.,

entre EP, AMS o PSP). Mediante otros ligandos (SPECT-yodo-123 iodobenzofurano [SPECT-IBF], SPECT-yodo-123-benzamida [SPECT-IBZM] o PET-racloprida) se puede evaluar la densidad de los receptores D2 postsinápticos (estriales). En la EP, los receptores D2 estriales están intactos (fig. 18.6), mientras que están reducidos en la AMS o en la PSP, en las que hay una degeneración del estriado.

La SPECT-MIBG cardíaca detecta la denervación simpática (fig. 18.7). Este hallazgo es casi constante en todos los pacientes parkinsonianos en fases precoces y puede preceder a la degeneración nigrica y, por tanto, al síndrome motor.

Se encuentra α -sinucleína anormal en diversos tejidos asequibles a la biopsia, como el colon, las glándulas salivares, la piel, etc., pero no con la sensibilidad y la especificidad suficientes como para que sean de utilidad diagnóstica en la práctica.

En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se han descrito dos hallazgos potencialmente muy importantes. Por un lado, el nivel total de α -sinucleína está reducido en la EP y en otras sinucleinopatías comparado con controles y con pacientes con TE. Por otro lado, la técnica de RTQuIC (*real-time quaking-induced conversion*) detecta la α -sinucleína anormal elevada en el LCR en la EP y en las otras sinucleinopatías confirmadas neuropatológicamente. Este hallazgo podría cambiar totalmente los criterios de diagnóstico de la EP y, de confirmarse su valor predictivo positivo, permitiría el diagnóstico de la enfermedad en la etapa premotora, es decir, en pacientes por ejemplo con disautonomía, hiposmia o RBD, lo que en este momento tiene interés investigador, pero no práctico, pues no se dispone de ningún fármaco neuroprotector que permita retrasar o evitar la llegada a la fase motora y con demencia de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Temblores esenciales

Es frecuente el error de atribuir cualquier temblor a EP. El TE es muy común y se caracteriza por la aparición lenta y progresiva de temblor postural a 4-12 Hz, que afecta sobre todo a ambos miembros superiores con distribución distal. El diagnóstico diferencial suele ser sencillo por su evolución y características semiológicas (v. tabla e18.1), pero en ocasiones un temblor aislado en una persona de mediana o avanzada edad puede resultar de diagnóstico difícil. Esto se debe a que algunos pacientes con EP tienen al inicio un temblor postural predominante y a que algunos pacientes con TE grave también presentan temblor de reposo. En algunos ancianos es difícil apreciar si al temblor se añaden rigidez, bradicinesia o alteraciones posturales por la superposición con los cambios atribuibles al envejecimiento. La SPECT- β -CIT, en casos seleccionados, establece con claridad el diagnóstico. Muchas veces el diagnóstico final lo proporciona la respuesta a los fármacos y la evolución. Existe un debate aún no resuelto acerca de si padecer TE predispone a la EP.

Parkinsonismo farmacológico o iatrogénico

Está producido por fármacos de acción antidopaminérgica (v. cap. 29). Los principales inductores de parkinsonismo iatrogénico son los antipsicóticos. Pero la mayoría de los SP iatrogénicos en ancianos se deben a fármacos antidopaminérgicos débiles, como antivertiginosos, ansiolíticos o facilitadores de la motilidad gástrica. El parkinsonismo iatrogénico puede ser indistinguible de la EP idiopática. Puede faltar el temblor de reposo típico, o bien el temblor es más rápido y se asocia

CUADRO 18.3 Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson (EP) de la Movement Disorders Society

Requisitos para el diagnóstico clínico de EP establecida

1. Ausencia de los criterios absolutos de exclusión
2. Al menos dos criterios de apoyo y
3. Ninguna «bandera roja»

Requisitos para el diagnóstico clínico de EP probable

1. Ausencia de criterios absolutos de exclusión
2. Presencia de «banderas rojas» contrarrestadas por criterios de apoyo

Si hay una bandera roja, debe haber al menos un criterio de apoyo

Si hay dos banderas rojas, debe haber al menos dos criterios de apoyo

No debe haber más de dos banderas rojas

Criterios de apoyo

1. Respuesta clara e importante al tratamiento dopaminérgico:
 - 1a. Mejoría con el incremento de la dosis y empeoramiento con su reducción
 - 1b. Fluctuaciones claras e inequívocas (en algún momento debe ser «deterioro de fin de dosis»)
2. Discinesias inducidas por la levodopa
3. Temblor de reposo en una extremidad (presente o pasado)
4. Anosmia o denervación cardíaca en la SPECT-MIBG

Criterios de exclusión absolutos

1. Signos cerebelosos inequívocos
2. Lentitud selectiva de las sacadas o parálisis supranuclear de la mirada hacia abajo
3. Criterios de demencia frontotemporal o afasia progresiva en los primeros 5 años
4. Limitación de los signos parkinsonianos a las piernas en los primeros 3 años
5. Tratamiento con un bloqueante de receptor o deplecionador de dopamina
6. Ausencia de una respuesta apreciable con dosis altas de levodopa
7. Alteraciones sensitivas de tipo cortical
8. Neuroimagen normal de la vía dopaminérgica presináptica
9. Datos de un posible diagnóstico alternativo

Banderas rojas

1. Progresión rápida del trastorno de la marcha, que requiere uso de silla de ruedas en 5 años
2. Ausencia de progresión de los signos motores en 5 años (estabilidad no debida al tratamiento)
3. Disfunción bulbar precoz (disfonía, disartria, disfagia)
4. Disfunción respiratoria inspiratoria (estridor diurno o nocturno, suspiros frecuentes)
5. Disfunción vegetativa grave en los primeros 5 años: a) hipotensión ortostática, y b) retención o incontinencia de orina
6. Caídas recurrentes (más de una al año en los primeros 3 años)
7. *Antecollis* distónico desproporcionado o distonías de manos o pies en los primeros 10 años
8. Ausencia de los síntomas no motores frecuentes (alteraciones del sueño, disautonomía, hiposmia o trastornos psiquiátricos)

9. Signos piramidales francos no explicados por otra causa
10. Parkinsonismo bilateral simétrico desde el inicio, en la historia y por la exploración

Primer paso: establecer el diagnóstico de síndrome parkinsoniano

Bradicinesia

Y al menos uno de los siguientes puntos:

- Rigidez muscular
- Temblor de reposo a 4-6 Hz
- Inestabilidad postural (que no se explica por otro trastorno primario visual, vestibular, cerebeloso o propioceptivo)

Segundo paso: criterios de exclusión para EP. La presencia de cualquiera de ellos excluye el diagnóstico

Ictus de repetición con parkinsonismo instalado en escalera

Historia de traumatismos de cráneo repetidos

Historia de encefalitis

Crisis oculógiras

Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas

Más de un paciente con parkinsonismo en la familia*

Remisión sustancial espontánea

Cuadro unilateral estricto pasados 3 años de evolución

Parálisis supranuclear de la mirada

Signos cerebelosos

Síntomas graves de disautonomía tempranos en la evolución

Demencia grave y precoz con alteraciones de la memoria, del lenguaje y de las praxias

Signo de Babinski

Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalo comunicante en la TC o la RM

Sin respuesta con dosis altas de levodopa, lo que descarta alteraciones de la absorción

Exposición a N-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP)

Tercer paso: criterios positivos que soportan de forma prospectiva el diagnóstico de EP. Es necesaria la presencia de al menos tres de ellos para establecer el diagnóstico definitivo

Inicio unilateral

Temblor de reposo presente

Enfermedad progresiva

Persistencia de asimetría que afecta más al lado por el que se inició la enfermedad*

Excelente respuesta (70-100%) a la levodopa

Corea inducida por la levodopa

Respuesta a la levodopa durante 5 años*

> 10 años de evolución*

Hiposmia

Alucinaciones visuales

*Estos criterios necesitan una revisión.

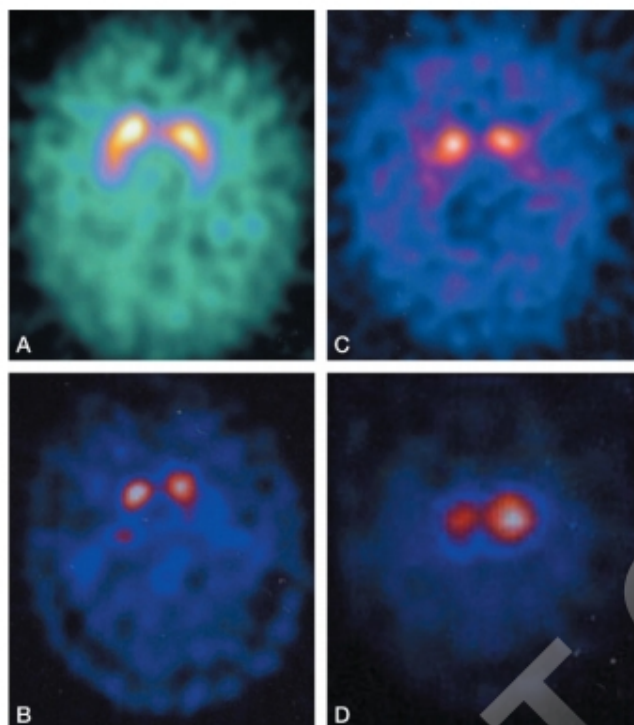


Figura 18.5 SPECT- β -CIT en diferentes variedades de enfermedad de Parkinson (EP). En todas ellas hay un déficit del transporte dopaminérgico nigroestriado. **A.** Control. Obsérvese la imagen en forma de «coma» del conjunto caudado-putamen. **B.** EP idiopática. **C.** EP por mutación en el gen de α -sinucleína. **D.** EP por mutación en el gen *LRRK2*. En todos ellos, el déficit dopaminérgico predomina en el putamen (la «cola» de la coma) y está parcialmente respetado el caudado. Es frecuente que el defecto sea asimétrico, congruente con la asimetría clínica (muy evidente en **D**).

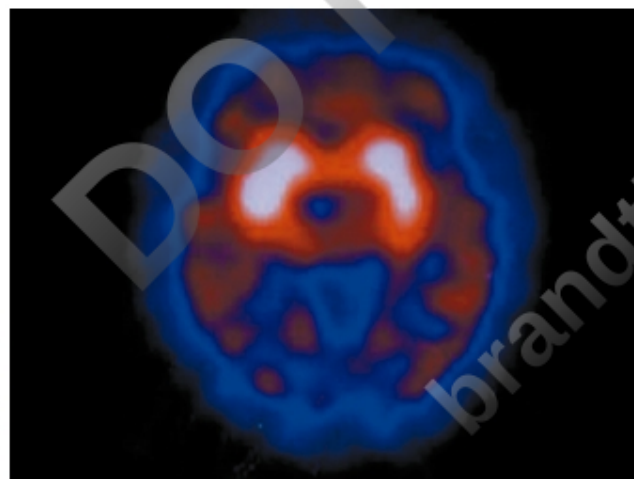


Figura 18.6 SPECT-IBZM. Enfermedad de Parkinson avanzada. La captación del radioligando por los receptores dopaminérgicos D2 del estriado es normal.

con temblor de acción. La rigidez en los brazos es leve, pero la acatisia suele ser muy intensa (sobre todo en casos agudos por neurolepticos). El parkinsonismo farmacológico agudo puede ser totalmente reversible cuando la SPECT- β -CIT es normal. Pero en algunos casos los fármacos revelan un estado presintomático y la SPECT- β -CIT no es normal; en tales casos, la

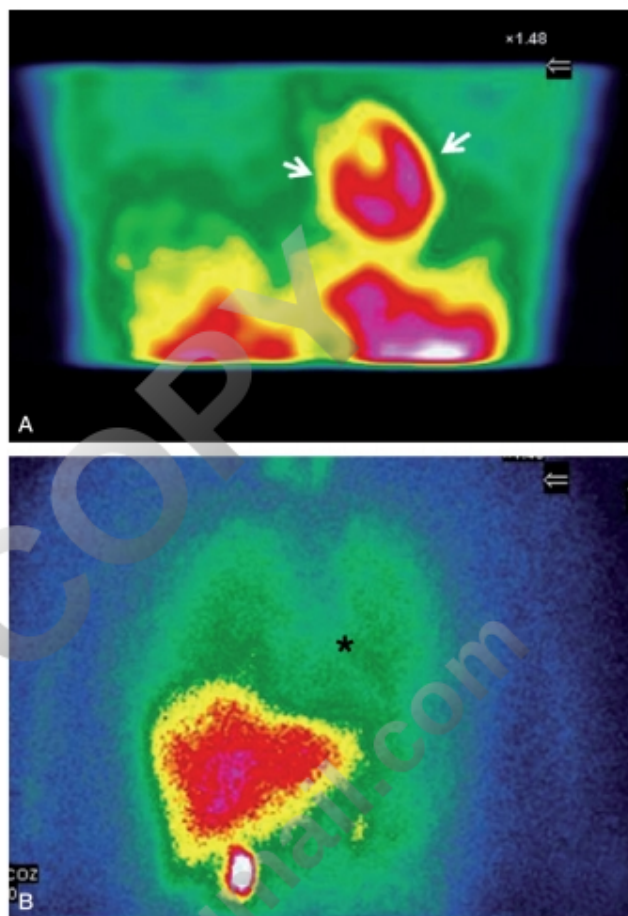


Figura 18.7 SPECT-MIBG cardíaco en un paciente con enfermedad de Parkinson. **A.** La silueta cardíaca (flechas) es normal en el estudio precoz, lo que indica que la perfusión miocárdica es normal. **B.** Ausencia total de captación de MIBG en la silueta cardíaca (asterisco).

mejoría no es total o bien la clínica recidiva pasado un tiempo. En los pacientes con ingesta crónica de antipsicóticos, el parkinsonismo puede ser irreversible. En estos casos coexisten con cierta frecuencia el parkinsonismo, la discinesia bucolingual y las crisis oculogiras.

Temblor de reposo monosintomático sin evidencia de déficit dopaminérgico

El 4-10% de los pacientes con temblor de reposo que aparenta una EP no tienen déficit dopaminérgico en la SPECT- β -CIT (SWEDD, *scans without evidence for dopaminergic deficit*) y no desarrollan EP a largo plazo, lo que refuerza el valor predictivo negativo de la imagen funcional. El temblor por sí solo no permite distinguirlos de la EP, pero sí la presencia de distonía y la ausencia de hipocinesia. Algunos de ellos pueden tener TE distónico o esencial.

Parkinsonismo por calcificaciones de los ganglios basales

Las calcificaciones de los ganglios basales se observan en numerosos procesos (cuadro e18.2). Muchas calcificaciones de los

ganglios basales detectables en la TC, en especial en personas de edad, carecen de valor patológico. El parkinsonismo por calcificaciones lenticulares ocurre en personas con hipoparatiroidismo primario o secundario. Su diagnóstico es sencillo por la neuroimagen y los estudios del metabolismo Ca/P. Las demás entidades que cursan con calcificaciones intracraneales son diagnosticables por otros medios analíticos.

El síndrome de las calcificaciones cerebrales familiares (antigua enfermedad de Fahr [figs. e18.4A y e18.5]) se debe a mutaciones en heterocigosis con transmisión autosómica dominante en al menos cinco genes (*SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFBR*, *XPR1*, *IBGC2*) que regulan la homeostasis de los fosfatos. El cuadro clínico es heterogéneo e incluye parkinsonismo, corea/distonia, ataxia, signos piramidales, crisis convulsivas y migrañas).

Parkinsonismo por manganeso y otros tóxicos

Hay un error congénito del metabolismo (mutaciones en el gen *SLC30A10*) que cursa con depósito de manganeso y se manifiesta por distonia y parkinsonismo.

El parkinsonismo debido a intoxicación por manganeso se observó entre trabajadores de las minas de ese metal. Está comprobado que la exposición crónica a bajas dosis de Mn produce alteraciones cognitivas (ejecutivas) y no solo motoras. Los trastornos mentales («locura mangánica») eran muy frecuentes entre los trabajadores y a veces precedían a los trastornos motores.

La intoxicación más aguda se produce en drogadictos que usan estimulantes adulterados con permanganato potásico. Tienen niveles muy altos de Mn en sangre y una hiperseñal característica en la RM-T1 en los ganglios basales por la acumulación de Mn.

Los pacientes presentan temblor de acción rápido y distonia de la cara, tronco o extremidades. La respuesta a la L-DOPA es escasa y breve, y la enfermedad puede ser progresiva, aunque se interrumpe la exposición al tóxico.

Los demás parkinsonismos secundarios a tóxicos (cianuro, metanol, acrilonitrilo, monóxido de carbono, etc.) ocurren como secuela de un estado de encefalopatía aguda, y en la neuroimagen se observan lesiones necróticas macroscópicas en los ganglios basales detectables por las pruebas de imagen.

Parkinsonismos «exóticos»

En las islas de Guadalupe y de Guam se han descrito síndromes neurodegenerativos con síntomas y signos parkinsonianos, con una taupatía como base neuropatológica. Se ha sugerido que se deben al efecto neurotóxico de ciertas plantas (*Annona muricata* en la Guadalupe y *cicada* en Guam) sobre poblaciones genéticamente predisuestas. En ambos casos, el parkinsonismo se asocia a demencia y enfermedad de las motoneuronas.

La kava-kava, una planta que se consume en las islas del Pacífico en los ritos festivos y que se ofrece en internet como sedante, ha producido casos graves de SP.

Hidrocefalia oculta

En este síndrome, que se describe en el capítulo 26, el trastorno de la marcha y del equilibrio que se observa es parecido al de la EP, pero la pérdida precoz del control de la orina y de los reflejos posturales ayuda a sospechar la hidrocefalia, que se confirma en la TC.

Parkinsonismo vascular

Las lesiones isquémicas de tipo lacunar de los ganglios de la base y de la sustancia blanca subcortical, a menudo con leucoaraiosis extensa (fig. e18.6), producen un cuadro clínico que se ha convenido en denominar *parkinsonismo vascular*. Se caracteriza por una marcha a pasos cortos (*à petit pas*) y pérdida de los reflejos posturales. Se debe sospechar si el paciente tiene antecedentes de enfermedad cerebrovascular (hipertensión arterial, pequeños ictus previos) y si el síndrome se ha desarrollado bastante rápidamente o en escalera. Otros detalles semiológicos son exaltación de los reflejos corticobulbares, incontinencia emocional (risa y llanto espasmódicos), disfagia, asimetría de los reflejos en las extremidades o un signo de Babinski unilateral, escasa rigidez en los brazos y en el cuello, predominio de los síntomas en las piernas, inestabilidad postural, caídas y ausencia de un temblor de reposo característico. Además, con frecuencia, hay datos precoces de deterioro cognitivo de tipo subcortical.

El hallazgo de lesiones vasculares en la RM y una SPECT-β-CIT normal son datos a favor del parkinsonismo vascular. Este parkinsonismo no responde a los fármacos dopaminérgicos.

En algunos pacientes con verdadera EP, las lesiones isquémicas sobreañadidas pueden explicar la resistencia progresiva a la L-DOPA.

Atrofia multisistémica

Es la enfermedad neurodegenerativa más difícil de distinguir clínicamente de la EP. En casi todas las series neuropatológicas, del 5 al 10% de los casos diagnosticados de EP tienen la variedad de AMS con parkinsonismo (AMS-P) y, a la inversa, tanto si el diagnóstico de AMS es clínico como patológico, un porcentaje importante de ellos tiene EP. El diagnóstico de AMS se facilita cuando la historia comienza por la disautonomía grave con disfunción eréctil, incontinencia de orina, hipotensión ortostática o síncope.

Los detalles que deben sugerir el diagnóstico de AMS son (tabla e18.3): un comienzo algo precoz, ausencia de temblor de reposo típico, síndrome rígido-acinético intenso y bilateral desde el comienzo, alteración de los movimientos oculares sacádicos, exaltación de los reflejos musculares y ausencia de respuesta a la L-DOPA. La RM en la AMS puede ser normal al comienzo, pero más adelante permite apreciar una alteración de la señal en los núcleos lenticulares y en el tronco (atrofia con hiper- o hiposeñal del putamen y signo de la cruz [*hot-cross bun*] en el tronco). En la SPECT-IBZM o SPECT-IBF la densidad de receptores D2 está disminuida. La disautonomía en la AMS es *central* o *preganglionar*, y en la EP es *periférica* o *posganglionar*, lo que se puede diferenciar con las pruebas apropiadas (v. cap. 5), entre ellas la SPECT-MIBG del corazón, que será normal en el 70% de los pacientes con AMS y patológica en la EP.

Parálisis supranuclear progresiva

Es un parkinsonismo resistente a la L-DOPA que se caracteriza por presentar precozmente alteración de tipo supranuclear de los movimientos verticales de los ojos, distonia del cuello o del tronco, paresia pseudobulbar, voz ronca, caídas por alteración de los reflejos de postura, bradifrenia y demencia moderada. En la RM hay una atrofia del mesencéfalo (cuya señal en la región tegmental puede ser heterogénea) y del cerebelo.

Parkinsonismo con depresión e hipoventilación (síndrome de Perry)

Es un síndrome muy raro, de herencia autosómica dominante, debido en algunas familias a mutaciones en el gen de dinactina (*DCTN1*). En la neuropatología se encuentran inclusiones que contienen TDP-43. La estructura dañada más específica es el núcleo del fascículo solitario. Da comienzo hacia los 40 años. Además del síndrome rígido-acinético, se caracteriza por una lentitud psíquica con pérdida de la iniciativa e indiferencia afectiva y por la hipoventilación alveolar con otros trastornos respiratorios, como accesos de sofocación o crisis de disnea, hipertensión arterial, sudoración excesiva, sialorrea y alteraciones de la deglución y de la movilidad del tracto intestinal. Algunos pacientes responden parcialmente a la L-DOPA y se benefician de la asistencia respiratoria, de la nutrición parenteral y de otras medidas sintomáticas.

Parkinsonismo postencefalítico

Los casos históricos de parkinsonismo postencefalítico se describieron durante la pandemia de encefalitis letárgica de von Economo, entre 1916 y 1927, cuya etiología nunca se llegó a conocer. Estudios recientes sugieren que pudiera ser un enterovirus. De hecho, hay casos modernos de encefalitis por enterovirus con lesiones de la SN y parkinsonismo secundario. Pero en los casos modernos se han implicado otros muchos virus productores de encefalitis (equina, japonesa, influenza A).

Son datos de sospecha el antecedente infeccioso, el comienzo rápido, las crisis oculógiras, oftalmoparesia o alteraciones pupilares, modificaciones del ciclo vigilia-sueño y trastornos del comportamiento, signos piramidales y otros movimientos anormales (corea, distonía, mioclonías). Responden a la L-DOPA y a los AD, que les inducen fácilmente discinesias y trastornos psicóticos.

Parkinsonismo y enfermedad de las motoneuronas

Esta asociación es infrecuente y la mayoría de los casos tienen una base genética con alguna de las mutaciones que producen demencia frontotemporal (v. cap. 26).

Un resumen de los datos útiles para el diagnóstico diferencial entre la EP y los principales parkinsonismos se encuentra en la tabla e18.4.

Evolución y pronóstico

Para facilitar el seguimiento y la respuesta al tratamiento en la EP se han ideado varias escalas. La clásica de HY modificada (cuadro 18.4) es útil para definir de manera sencilla aunque algo imprecisa el estado de los pacientes y puede marcar diferencias evolutivas a un plazo relativamente largo. Para una evaluación más detallada, la escala estándar internacionalmente conocida es la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS); la nueva versión, la patrocinada por la Movement Disorder Society [MDS-UPDRS], aún no está validada en castellano y otros idiomas).

Se han intentado establecer endofenotipos de la EP que se correlacionen con la gravedad de la evolución. *Grosso modo* se pueden separar formas tremóricas benignas que tardan muchos años en presentar el resto del cuadro clínico, y en el otro extremo, formas hipocinéticas graves bilaterales desde el principio y con disautonomía que suelen evolucionar hacia la

CUADRO 18.4 Escala de Hoehn y Yahr modificada de la enfermedad de Parkinson

Estadio 0: sin signos de la enfermedad
Estadio 1: síntomas y signos unilaterales
Estadio 1,5: síntomas y signos unilaterales, más afectación axial
Estadio 2: afectación bilateral y axial
Estadio 2,5: afectación bilateral y axial leve con recuperación en el test del empujón
Estadio 3: afectación bilateral y axial moderada con inestabilidad postural en el test del empujón. Independencia funcional
Estadio 4: incapacidad importante. Capaz de sostenerse y andar sin ayuda
Estadio 5: confinado a la cama o a la silla. Totalmente dependiente

demencia. A esta subdivisión basada principalmente en los rasgos motores cardinales se ha intentado añadir los síntomas de la *fase premotora* para establecer subtipos evolutivos de la EP. Pero el abanico evolutivo es muy variable y el pronóstico individual muy difícil.

A pesar de las mejoras en el tratamiento sintomático, el progreso lento pero inevitable de la EP ensombrece el pronóstico. Los fármacos dopaminérgicos han conseguido aumentar el tiempo de supervivencia de 10 a 20 años y aproximar la tasa de mortalidad a la de la población general (todavía es de 1,5 a 1,7 veces mayor).

Con el paso del tiempo, el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes se deteriora porque se reduce la respuesta de los síntomas sensibles a la L-DOPA y aparecen otros resistentes a los dopaminérgicos, como las caídas, los trastornos del sueño y la demencia. Algunos presentan trastornos psicóticos, delirio, alucinaciones, agitación nocturna y agresividad. Estos trastornos, más incluso que la dependencia física, motivan el ingreso de los enfermos en instituciones para enfermos crónicos por la dificultad de las familias para soportar la situación.

Tratamiento

No hay fármacos que modifiquen la evolución de la EP. Dada la complejidad patogénica (v. tabla e18.2) es de suponer que es muy difícil el que un solo fármaco sea eficaz con carácter universal.

El tratamiento actual de la EP es exclusivamente sintomático. Se necesita hacer avances en tres aspectos fundamentales: a) reducir o detener la neurodegeneración; b) tratamientos sintomáticos para los síntomas motores que no responden a la L-DOPA, como el desequilibrio o los bloqueos de la marcha, y c) mejores tratamientos sintomáticos del deterioro cognitivo, de los trastornos disautonómicos o del dolor, que son problemas que degradan mucho la calidad de vida de los pacientes con EP avanzada.

Se dispone de varias familias de fármacos, que se describen a continuación.

Anticolinérgicos

Su eficacia es limitada, algo más sobre el temblor, y sus efectos secundarios son importantes (sequedad de boca, estreñimiento, paresia vesical con retención de orina, glaucoma, corea buco-lingual, confusión mental y amnesia), por lo que su uso es muy limitado. Alivian inmediatamente la acatisia del parkinsonismo

farmacológico, pero esto no justifica su administración sistemática a los pacientes psicóticos, pues facilitan el desarrollo de discinesia tardía. Los anticolinérgicos más usados son trihexifenidilo (6-15 mg/día) y biperideno (6-12 mg/día).

Amantadina

Es un fármaco antiviral. Su limitada eficacia y abundantes efectos secundarios (edemas, *livedo reticularis*, sequedad de boca, estreñimiento, confusión y delirio) limitan su uso al alivio de algunas discinesias por L-DOPA, lo que parece vinculado a su efecto antiglutamatérgico. Se administra en dosis de 100-600 mg/día.

Levodopa

La L-DOPA es el tratamiento sintomático estándar de la EP. La L-DOPA se transforma en DA por la acción de la DOPA-descarboxilasa, una enzima ubicua, no solo en el SNC sino en el resto del organismo (v. fig. 18.2B). Para disminuir la biotransformación de la L-DOPA fuera del SNC con sus consiguientes efectos secundarios cardiovasculares (arritmia, hipotensión ortostática) o gastrointestinales (náuseas y vómitos), la L-DOPA se administra asociada a un inhibidor de la descarboxilasa (carbidopa en Sinemet® y benserazida en Madopar®) que no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y, por tanto, no impide la transformación de L-DOPA en dopamina (DA) dentro del SNC. En el SNC, la biotransformación de L-DOPA en DA no se lleva a cabo solo en las terminales dopaminérgicas, sino en todas las células (neuronas, glía y otras) que dispongan de la enzima descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos. Los efectos de la L-DOPA administrada por vía oral son, por tanto, muy poco fisiológicos, pues se llevan a cabo sobre estructuras dopaminérgicas y no dopaminérgicas, y además en relación con una «inundación» hematogena y no en respuesta a un estímulo neural regulado fisiológicamente (retroalimentado).

Los efectos secundarios de la L-DOPA sobre el SNC son las discinesias (corea-distonía) y los trastornos mentales en forma de somnolencia, alucinaciones visuales, delirio y confusión. Estos efectos indeseables pueden aparecer ya con las primeras dosis, aunque lo habitual es que se observen solo en pacientes tratados crónicamente (tabla e18.5). Las discinesias revelan la situación funcional anormal del sistema nigroestriado, pues la L-DOPA no produce nunca discinesias en personas sanas. Las náuseas y los vómitos son muy frecuentes y se evitan iniciando el tratamiento con dosis muy pequeñas y con la toma de domperidona, que facilita el vaciado gástrico y, por tanto, la absorción duodenal de la L-DOPA. Aunque la domperidona tiene acción antidopaminérgica, no atraviesa la BHE. No se deben administrar, salvo ocasionalmente, otros facilitadores de la motilidad gástrica como metoclopramida o cleboprida porque son antidopaminérgicos con acción central. Otro antiemético sin efectos antidopaminérgicos es ondansetrón (anti-5-HT₃).

La dosis de L-DOPA debe ser individualizada y suele oscilar entre 250 y 1.500 mg/día, aunque puede ser superior en algunos casos. La absorción de la L-DOPA se facilita con el estómago vacío. En la absorción duodenal se utilizan los mismos mecanismos que para el resto de los aminoácidos aromáticos, por lo que una dieta rica en proteínas puede saturarla.

La respuesta al tratamiento con L-DOPA en la EP idiopática es rápida y espectacular en un 20% de los casos. Se describen dos tipos de respuesta: una corta, dependiente de las dosis,

y otra larga, que se mantiene horas o días. Por ello, algunos pacientes tardan días en sufrir un deterioro motor importante, aunque se suspenda el tratamiento; esta respuesta tardía desaparece con la evolución y solo se produce la respuesta rápida cada vez más brusca. Los principales beneficios de la L-DOPA se producen en los movimientos de articulaciones proximales y axiales y en la sinergia de los diferentes grupos musculares para lograr un movimiento complejo, más que en los movimientos simples distales. El beneficio sería más explicable en términos de mejoría de programas motores (quizá del área motora suplementaria) que de movimientos dependientes de otras áreas motoras corticales.

Una buena respuesta inicial a una dosis única de L-DOPA y también a la apomorfina anticipa un efecto beneficioso ulterior al tratamiento continuado. La ausencia total de respuesta a una dosis suficiente de L-DOPA, lo que ocurre en aproximadamente un 20% de los pacientes parkinsonianos, debe hacer considerar de forma seria que se trata de otro tipo de parkinsonismo. Sin embargo, existen excepciones bien documentadas neuropatológicamente en ambos sentidos: es decir, EP que nunca respondieron a la L-DOPA, por un lado, y otros parkinsonismos, por ejemplo con degeneración neurofibrilar (DNF) o AMS, que sí respondieron a la L-DOPA al menos parcialmente.

La supresión brusca de la L-DOPA (y de los agonistas de los receptores dopaminérgicos [ARD]) puede producir un cuadro grave similar al síndrome maligno de los neurolepticos (v. cap. 29). Se ha observado esta complicación al pasar de preparados normales de L-DOPA a preparados de liberación prolongada (*retard*) por su biodisponibilidad escasa o errática. Ese síndrome se facilita por la asociación de otros fármacos como inhibidores de la recaptación de serotonina, infecciones intercurrentes y factores ambientales (calor excesivo).

El metabolismo de la L-DOPA produce radicales libres pero a día de hoy no hay datos para sostener que sea neurotóxica. La vida media de la L-DOPA es corta, y la capacidad de almacenamiento por parte de las neuronas y de la glía, limitada. Los pacientes pronto necesitan varias dosis al día por vía oral para mantener el beneficio. Los preparados de L-DOPA *retard* tienen la ventaja teórica de ofrecer niveles del fármaco más estables y duraderos, pero la lentitud con la que se alcanzan niveles terapéuticamente útiles hace que a muchos pacientes no les resulte eficaz por la mañana si están en situación *off*. En estos casos puede ser útil combinar L-DOPA estándar y L-DOPA *retard* o Stalevo®. La L-DOPA *retard* ha demostrado su eficacia para mejorar los síntomas del *off* nocturno y el sueño de los pacientes.

Con el mismo fin de conseguir unos niveles plasmáticos estables de L-DOPA se ha desarrollado una nueva formulación de L-DOPA en gel para administrarla por vía duodenal directa a través de una gastrostomía mediante un infusor portátil. Es una variante de tratamiento muy cara, reservada para casos seleccionados en los que reduce de manera significativa las fluctuaciones motoras. Se debe suministrar vitamina B₁₂, cuya absorción se ve interferida.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado una nueva L-DOPA de liberación prolongada (IPX066).

Inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa

La biodisponibilidad de la L-DOPA por vía oral es baja. Se metaboliza periféricamente por la catecol-O-metil-transferasa (COMT) a 3-O-metildopa, por eso los inhibidores de la COMT aumentan la biodisponibilidad de la L-DOPA.

La tolcapona tiene un mecanismo de acción central y periférico. En dosis de 300-600 mg repartidos en tres tomas permite reducir la dosis de L-DOPA en, aproximadamente, un 20% y aumentar el tiempo en *on* de los pacientes con fluctuaciones, pero se incrementan las discinesias en relación directa con la dosis (hasta el 64% de los pacientes que toman 600 mg). Algunos pacientes mejoran significativamente con dosis bajas de solo 100-200 mg/día. La diarrea es frecuente y obliga a suprimir la medicación en muchos pacientes. La tolcapona produjo casos de hepatotoxicidad grave y su uso está limitado en algunos países.

La entacapona no atraviesa la BHE y solo tiene efecto periférico. Se administra asociada a cada toma de L-DOPA (dosis unitaria de 200 mg). Existe un preparado comercial (Stalevo®) que ya combina en proporción prefijada L-DOPA, carbidopa y entacapona. Se consigue una prolongación del tiempo *on* del paciente en un 5% (~ 1 h de tiempo de vigilia), y puede ir acompañado de un aumento proporcional de las discinesias, que en ocasiones obliga a reducir la dosis de L-DOPA. Se debe recordar que tiñe las orinas.

La opicapona en dosis única de 50 mg obtuvo resultados no inferiores a la entacapona y mejores que el placebo, y mejoró el *on* diario en 1 h y media aproximadamente.

Inhibidores de la monoaminoxidasa B

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) B (IMAO-B; selegilina, rasagilina y safinamida) disminuyen la degradación metabólica de la L-DOPA. No comportan el riesgo de producir el *cheese-effect* por incremento de tiramina que tienen los IMAO-A, pero pueden producir crisis serotoninérgicas si se asocian con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Pero este riesgo es muy bajo.

La selegilina tiene un modesto efecto sintomático (5 mg/día evitando dosis nocturna) y se ha utilizado en pacientes *de novo* o leves.

La rasagilina es eficaz y bien tolerada. Se puede usar en pacientes con EP de inicio y también en pacientes con EP moderada o avanzada en combinación con L-DOPA. La dosis es de 1 mg por la mañana. Su tolerabilidad es buena. Los ensayos que parecen demostrar un efecto neuroprotector han sido motivo de polémica y son necesarios más estudios a largo plazo.

La safinamida es un IMAO-B reversible y específico. También se ha descrito como antagonista de los canales de calcio, inhibidor de la recaptación de la dopamina y antagonista de la liberación de glutamato. Sin embargo, el principal efecto de la safinamida se debe al mecanismo dopaminérgico. Se administra en monodosis de 50-100 mg y está indicado como terapia asociada a la L-DOPA o agonistas. En casos de EP moderadamente avanzada incrementa el tiempo en *on*.

Agonistas directos de los receptores dopaminérgicos (ARD)

Estos fármacos no necesitan biotransformación. Los que se usan en la práctica actual (pramipexol, ropinirol y rotigotina) actúan sobre los receptores D2 y D3. La rotigotina es el que más actividad tiene sobre los receptores D1 y D3.

A pesar del diferente perfil de afinidad, así como su farmacocinética, no se ha demostrado con seguridad que uno sea superior a los otros en la práctica clínica, sobre todo a largo plazo.

La principal ventaja de los ARD frente a la L-DOPA sería que al administrarlos precozmente disminuirían los efectos secundarios (discinesias y fluctuaciones motoras) del tratamiento crónico con L-DOPA, lo que no está totalmente acreditado. Los ARD en monoterapia producen un beneficio clínico suficiente durante 3 años en el 50% de los pacientes *de novo* y en el 30% a los 5 años.

Existen dos tipos de ARD. Los ergóticos han caído en desuso por sus efectos secundarios vasculares y las fibrosis valvulares o de otras membranas. Los no ergóticos son el ropinirol (4,5-24 mg/día), el pramipexol (0,7-4 mg/día), la rotigotina en parches transdérmicos (4-18 mg/día) y la apomorfina en inyección subcutánea. La dosis de rotigotina se puede incrementar en casos avanzados.

Todos los ARD producen efectos secundarios similares dependientes de la dosis: discinesias, mareos, hipotensión ortostática, edemas, somnolencia, confusión mental, alucinaciones y psicosis. Las náuseas, los vómitos y la inapetencia pueden aliviarse con domperidona. No son infrecuentes el hipererotismo y otras alteraciones de la conducta como el voyerismo y la ludopatía, u otros trastornos del control de los impulsos. El pramipexol puede dar lugar, en personas predisuestas, a verdaderos ataques de sueño brusco e inesperado con riesgo de accidentes de tráfico o de otro tipo, por lo que su dosificación debe ser lenta. Actualmente se dispone de preparados de efecto prolongado tanto de pramipexol como de ropinirol, lo que permite, teóricamente, una monodosis con efecto sostenido sin tantas fluctuaciones farmacocinéticas.

La rotigotina en parches transdérmicos permite una administración continua con niveles plasmáticos teóricamente estables a lo largo de las 24 horas. La dosis inicial va de 2 a 8 mg por parche cada día, y su tolerabilidad es, en general, buena, con una aceptable eficacia en pacientes *de novo* en monoterapia. En pacientes avanzados en terapia combinada con L-DOPA se requieren, habitualmente, dosis más altas, lo que obliga al uso de dos o más parches.

La apomorfina es el ARD más potente, el único disponible por vía subcutánea y su indicación queda reservada a los servicios experimentados en el tratamiento de pacientes complejos. Se utiliza en autoinyectables, a una dosis individualizada, como terapéutica de rescate en episodios *off* resistentes a otras estrategias. También se puede emplear con bomba de perfusión subcutánea continua durante un período breve por sus efectos secundarios. La apomorfina y la rotigotina son útiles en pacientes sometidos a cirugía mientras no pueden tomar otro tipo de fármacos.

Elección e inicio del tratamiento

El tratamiento debe ser completamente individualizado y ajustarse según la edad, los síntomas predominantes y el grado satisfactorio de actividad habitual que se consiga. La dosis de comienzo de cualquiera de los fármacos debe ser baja, y los aumentos, graduales, tanto más suavemente cuanto mayor es el paciente.

El diagnóstico de EP no conlleva automáticamente la terapia con dopaminérgicos. Si los síntomas son leves y no hay defecto funcional el paciente no obtiene ningún beneficio de tomar un tratamiento.

Aunque la ventaja de retrasar la indicación de L-DOPA por sus efectos secundarios a largo plazo no está confirmada, el acuerdo general actual es el de iniciar el tratamiento en pacien-

tes jóvenes con un inhibidor de la IMAO-B o con un ARD en dosis bajas y, cuando la situación funcional del paciente así lo exija, añadir L-DOPA en dosis crecientes (fig. 18.8). En los pacientes de más edad es mejor empezar con L-DOPA (mayor beneficio y menor índice de efectos secundarios). La potencia antiparkinsoniana de los ARD es inferior a la de la L-DOPA, y solo uno de cada tres enfermos puede mantenerse con ARD en monoterapia pasados 5 años de enfermedad.

Cuando se añade L-DOPA, y con el fin de reducir las fluctuaciones en los niveles plasmáticos del fármaco, se aconseja repartir la dosis diaria total en tres o cuatro tomas salvo que se opte por preparados *retard* o Stalevo®.

Efectos secundarios de la L-DOPA. Fluctuaciones motoras y discinesias

El 50% de los pacientes que han tenido una buena respuesta inicial a la L-DOPA empiezan a perderla al cabo de 2-3 años con un acortamiento de la respuesta en las dosis sucesivas. Además, aparecen movimientos anormales (discinesias) (vídeos 18.4a a 18.4d). La duración media del efecto beneficioso llega a ser inferior a 3 horas. El paciente percibe claramente el comienzo de la pérdida de la eficacia de cada dosis del medicamento (deterioro

fin de dosis o *wearing off*). Con el avance de la enfermedad, los pacientes oscilan de un estado funcional bueno (*on*) a otro malo (*off*), a veces de manera imprevisible, sin aparente relación con las tomas de la medicación. Algunas tomas de la medicación les producen un efecto negativo o paradójico y les agravan la bradicinesia. Una posible explicación a este fenómeno es que la toma no les hace ningún efecto y su estado funcional continúa empeorando, lo que los pacientes toman como un efecto contrario de la L-DOPA. Las oscilaciones o fluctuaciones *on-off* pueden ser no solo motoras sino acompañarse, además, de: a) síntomas mentales (inquietud, nerviosismo, angustia, alteraciones de la atención o de la memoria); b) síntomas vegetativos (enrojecimiento facial, náuseas, sudoración, taquicardia, alteraciones de la presión arterial), y c) síntomas somáticos (acatisia, dolores y calambres musculares en las extremidades o en la cara).

La fisiopatología de las fluctuaciones y discinesias inducidas por la L-DOPA es muy compleja, y se ha atribuido a una combinación de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

La farmacocinética de la L-DOPA no cambia a lo largo de la enfermedad, pero la manera de administrarla por vía oral en pulsos que producen niveles muy cambiantes es antifisiológica. Al principio del tratamiento con L-DOPA las terminales dopaminérgicas del sistema nigroestriado son capaces de almacenar

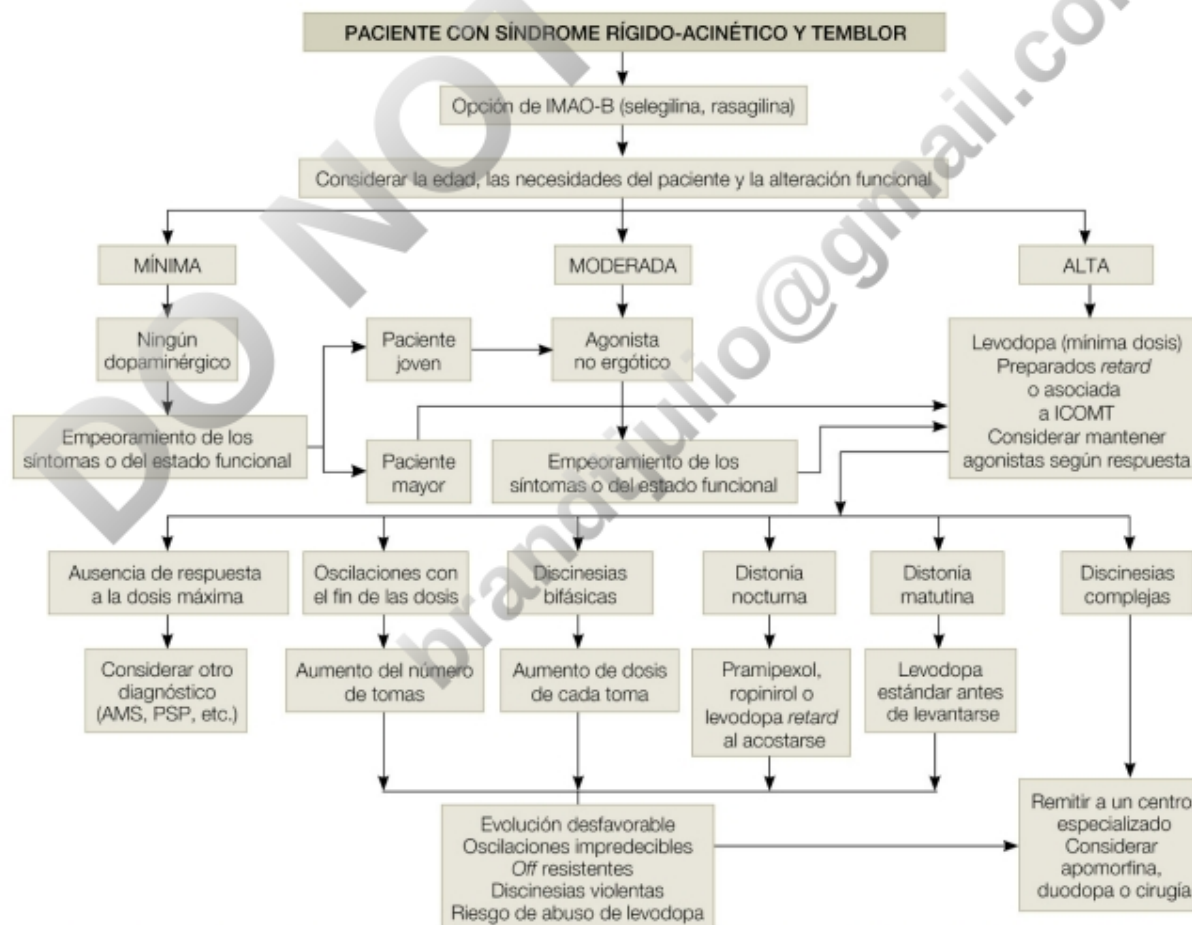


Figura 18.8 Diagrama de las decisiones principales en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson. AMS, atrofia multisistémica; ICOMT, inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa; IMAO-B, inhibidores de la monoaminoxidasa B; PSP parálisis supranuclear progresiva.

cierta cantidad de L-DOPA que permite su acción durante un tiempo más prolongado y al margen de los niveles de L-DOPA en sangre. Conforme avanza la denervación dopaminérgica, ese efecto *buffer* se pierde, y el sistema dopaminérgico queda sometido a sucesivas oleadas de L-DOPA. Esta combinación de circunstancias provoca la aparición de las fluctuaciones y discinesias que desaparecen o mejoran con la administración intravenosa continua o intraduodenal de L-DOPA, al estabilizar los niveles plasmáticos.

Los factores farmacodinámicos en la génesis de las fluctuaciones, como son los cambios en la sensibilidad de los receptores, explicarían que la respuesta a las dosis de L-DOPA vaya modificándose en su latencia, duración y amplitud con la evolución de la enfermedad, al margen de los factores farmacocinéticos de absorción o distribución.

La respuesta *de novo* a la L-DOPA se caracteriza por ser de inicio gradual, a veces imperceptible para el paciente, y duradera, de tal suerte que una o dos dosis de L-DOPA mantienen el efecto beneficioso todo el día. Por el contrario, la respuesta de los pacientes evolucionados en terapia crónica que ya tienen fluctuaciones motoras se caracteriza por su latencia breve, su amplitud aumentada y su corta duración. En fases avanzadas, el empeoramiento del estado clínico basal hace que las oscilaciones en la respuesta a la L-DOPA sean de mayor magnitud.

Las discinesias más habituales son la corea durante el pico de máximo efecto de la L-DOPA y la distonía (generalmente con temblor) cuando se está pasando su efecto. Pueden aparecer mioclonías rítmicas, movimientos balísticos y otras discinesias. Las distonías en situación *off* suelen ser dolorosas. Una de las más frecuentes afecta al pie, que se desvía hacia dentro, y a sus dedos, que adoptan posturas abigarradas. Algunos pacientes tienen distonía o movimientos anormales al empezar o al terminar el efecto de cada dosis (discinesias bifásicas). La intensidad de las discinesias puede ser el principal problema de algunos pacientes. Al principio, el margen terapéutico entre la dosis que produce mejoría de la movilidad del paciente y la que induce discinesias es relativamente amplio, y mediante ajustes de cada toma se puede mejorar el estado funcional del enfermo. Pero ese margen terapéutico va estrechándose tanto que llega un momento en que es imposible conseguir que los pacientes tengan una movilidad aceptable sin que presenten movimientos parásitos (en lenguaje coloquial significa que el paciente *o se mueve demasiado o no se mueve*).

Los episodios de bloqueo de la marcha, al igual que las discinesias paradójicas, son fenómenos propios de la enfermedad, por lo que inicialmente mejoran con la L-DOPA, pero a la larga también pueden ser inducidos por ella. En ese caso se recomienda una reducción de la dosis. Las discinesias de *beneficio o pico* de dosis mejoran al reducir la dosis de L-DOPA, aunque hay pacientes que prefieren sufrir la discinesia a quedarse acinéticos. El fraccionamiento de dosis y la asociación con otros ARD puede ser útil. Las distonías de períodos *off* (p. ej., a primera hora de la mañana) pueden mejorar con una dosis nocturna del fármaco, y las discinesias bifásicas, con un incremento ligero de las dosis.

En los pacientes más avanzados, las fluctuaciones de movilidad aparecen al azar sin relación con las dosis de la medicación. Ocurren sobre todo cuando toman dosis de L-DOPA a intervalos inferiores a 3 horas, y resultan muy limitantes para la vida del paciente y su familia. En estos casos, se plantea el uso de terapias de segunda línea, como la apomorfina en infusión continua subcutánea, la L-DOPA intraduodenal o la implantación de electrodos para ECP.

Tratamiento farmacológico de los trastornos psíquicos

La mayoría de los pacientes nota alivio del temblor con un ansiolítico para momentos de apuro o nerviosismo. También puede ser útil el propranolol tomado a demanda para esas situaciones. Muchos pacientes tienen sintomatología depresiva. Los antidepresivos tricíclicos que tienen efecto anticolinérgico aumentan mucho las quejas de estreñimiento y disuria y pérdida de memoria, y facilitan las alucinaciones y el delirio. La sertralina, la mianserina, el citalopram, el escitalopram, la mirtazapina y la venlafaxina pueden ser más eficaces y mejor tolerados. Algunos de ellos incrementan el temblor (o añaden temblor postural). La trazodona es un antidepresivo atípico que tiene un efecto beneficioso sobre el sueño nocturno, pero agrava la hipotensión ortostática.

La situación se complica en los pacientes que presentan psicosis y demencia, pues el tratamiento dopaminérgico aumenta la confusión y el delirio, y hay que utilizar neurolepticos. Las alucinaciones visuales pueden mejorar con anticolinesterásicos e ISRS. Los neurolepticos clásicos empeoran la sintomatología parkinsoniana, por lo que deben evitarse, salvo la levomepromazina que puede ser usada en dosis bajas. La clozapina no agrava el parkinsonismo y sería el fármaco de primera elección, pero tiene un riesgo potencial de toxicidad hematológica, por lo que su uso está restringido. La olanzapina produce aumento de peso, dislipemia, e incremento del riesgo vascular; además, se ha demostrado que empeora los síntomas motores, por lo que está contraindicada. Otro tanto ocurre con la risperidona. La ciprasidona y la quetiapina son los que tienen más margen terapéutico y pueden ser utilizados con cuidado. La quetiapina es muy sedante (más que antipsicótico) y debe administrarse en dosis muy bajas en las personas mayores, pero probablemente es el fármaco con menos riesgo de agravar el parkinsonismo (después de la clozapina). La ciprasidona en dosis de 20-40 mg también ha demostrado ser eficaz en estudios abiertos, con buena tolerabilidad y sin alterar los parámetros bioquímicos. La rivastigmina está indicada para los trastornos de memoria y puede mejorar algunos trastornos psiquiátricos (alucinaciones).

Tratamiento quirúrgico

Las técnicas ablativas (fig. e18.7) han sido marginadas por las técnicas de estimulación cerebral profunda (ECP) mediante electrodos implantados crónicamente, que tienen menos riesgo de hemorragia o de efectos secundarios irreversibles (como distonía, disfagia, hemiplejía o hipofonía) y, sobre todo, se pueden practicar bilateralmente (fig. e18.8). La ECP está indicada en pacientes menores de 70 años en los que la enfermedad haya alcanzado la fase de complicaciones motoras no mejorables por el ajuste de la medicación y que no presenten deterioro cognitivo ni depresión grave. Sin embargo, conforme se ha demostrado que el efecto beneficioso se mantiene hasta 5 y 10 años, con reducción de la medicación y por tanto de sus efectos secundarios e incluso con la posibilidad de que la evolución de la enfermedad sea más favorable, se está planteando la posibilidad de operar a los pacientes mucho antes, cuando comienzan las fluctuaciones, sin esperar a que la situación sea más complicada. Es importante asegurar el diagnóstico correcto de EP, porque los parkinsonismos de otra naturaleza no responden a la ECP.

La ECP es una técnica reversible y permite recolocar los electrodos si la eficacia es baja o producen efectos indeseables. A cambio, el seguimiento de los pacientes es complejo y es un procedimiento caro que incluye el recambio periódico de las baterías. La ECP del núcleo subtalámico es ahora el procedimiento estándar (menos frecuente es la ECP del globo pálido). La ECP produce claros beneficios y prolonga los períodos *on* con menos discinesias y reduce el tiempo y la intensidad de los períodos *off*, con una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento farmacológico suele reducirse o por lo menos simplificarse en cantidad y número de dosis.

La ECP es un procedimiento por lo general seguro, aunque el 1-3% de los pacientes puede presentar complicaciones potencialmente graves, como una hemorragia cerebral. Pueden existir, además, complicaciones relacionadas con los dispositivos implantados (infecciones, escaras, rotura, etc.), así como relacionadas con la propia estimulación eléctrica, algunas de las cuales son reversibles mediante el ajuste de los parámetros de estimulación.

El beneficio inicial de la ECP se mantiene a largo plazo y, por tanto, está clínica y económicamente justificado. Sin embargo, el beneficio de la ECP puede verse contrarrestado por la aparición de síntomas resistentes como la pérdida de la fluidez del lenguaje, disartria, caídas o deterioro cognitivo y, sobre todo, los trastornos psiquiátricos y conductuales como depresión, apatía, síndrome de retirada de dopamina o su opuesto, el trastorno de control de impulsos. Algunos de estos síntomas y otros de tipo motor se pueden beneficiar de los nuevos electrodos que permiten estimulaciones simultáneas y selectivas en varios puntos, sobre diferentes núcleos o estructuras, en el mismo trayecto.

Terapia celular y génica

Son, por ahora, técnicas experimentales. La posibilidad de conseguir cultivos de células madre transformadas en células dopaminérgicas que se pudieran implantar amplia y bilateralmente está en fase de desarrollo, así como la implantación a través de vectores (virus u otros) de genes que promuevan factores tróficos que eviten la destrucción neuronal o promuevan su reparación.

Tratamiento general y sintomático

Los pacientes con EP y sus familias necesitan un importante apoyo social y psicológico para hacer frente a una enfermedad crónica y progresiva, y adaptarse a los cambios continuos en la situación funcional del enfermo. Los centros de día, el apoyo de las asociaciones de ayuda mutua, las facilidades para la logoterapia, la fisioterapia y la terapia ocupacional o de reeducación para las actividades de la vida diaria son el complemento ideal del tratamiento farmacológico. Es de gran ayuda la adaptación de sus domicilios suprimiendo barreras, muebles y alfombras, y colocando pasamanos de apoyo o guías visuales para mejorar los bloqueos al andar. Son útiles los trapecios u otros medios de apoyo colocados en la cama para que las personas puedan incorporarse o darse la vuelta más fácilmente.

Los pacientes con EP no requieren un régimen de comidas especial. Cuando ya existen fluctuaciones es beneficioso hacer una comida al mediodía muy ligera y sin proteínas para no interferir en el vaciado gástrico y con la absorción de la L-DOPA; de lo contrario, están mucho peor por la tarde, porque la dosis del mediodía hace poco efecto. Muchos pacientes se

quejan de estreñimiento y es conveniente aconsejarles comidas ricas en fibra (verduras, frutas), que pueden comer en purés o papillas si tienen dificultades para la masticación o deglución. Hay suplementos de fibra, mucílagos o emolientes que aumentan el bolo intestinal o facilitan la evacuación. Hay que insistir en que tomen abundantes líquidos para evitar el estreñimiento y mejorar la hipotensión ortostática, pero muchos pacientes los reducen por el problema de la urgencia miccional y de la nicturia. Elevar la cabecera de la cama reduce la hipertensión nocturna, la liberación del péptido natriurético por la noche y la nicturia y la hipotensión ortostática por la mañana. Las comidas más frecuentes, ligeras, sin alcohol y con pocos hidratos de carbono también reducen la hipotensión posprandial. La domperidona puede mejorar la hipotensión ortostática sin efectos secundarios. Otros fármacos como la fludrocortisona, la midodrina o la droxidopa (L-treo-3,4-dihidrofenilserina [L-DOPS]) tienen más efectos secundarios y están indicados en la hipotensión ortostática grave con síncope, lo cual es raro en la EP.

El insomnio puede mejorar con una benzodiazepina (BDZ) o con una dosis baja de mianserina o trazodona (si no hay deterioro mental). Si el insomnio se debe a un estado *off* con acatisia, piernas inquietas, calambres musculares, distonía o inmovilidad postural, hay que incrementar la dosis de L-DOPA por la noche, añadir un preparado *retard* de L-DOPA o, en casos concretos, un ARD en parche o en formulación *retard*.

El insomnio en fases avanzadas de la enfermedad, que se asocia con frecuencia a demencia, delirio y agitación nocturna, requiere un neuroléptico, de preferencia quetiapina. El trastorno de conducta asociado al sueño REM (v. cap. 27) se trata con clonazepam en dosis bajas (1 mg).

Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos genéticos

Es discutible denominar EP a todos estos síndromes y parece apropiado el término de parkinsonismos, pues la neuropatología de algunos de ellos es claramente diferente y no presentan CL. También es preferible el término genético al de familiar o hereditario, pues en ocasiones faltan los antecedentes y la enfermedad se presenta de manera aparentemente esporádica.

Variedades autosómicas dominantes

PARK-1 (SNCA)

Se debe a mutaciones en el gen de la proteína α -sinucleína. Se han descrito unas pocas familias en el mundo bien con mutaciones puntuales (A30P, A53T, G51D, H50Q, A53E y E46K, esta última en el País Vasco) o con duplicaciones o triplicaciones del gen. Las duplicaciones producen un cuadro muy similar a la EP idiopática. Las triplicaciones se asocian a un cuadro más grave con demencia, disautonomía y evolución rápida. El cuadro clínico y patológico de las mutaciones puntuales es bastante heterogéneo entre ellas, aunque en todas se encuentran CL, lo que refuerza el papel patogénico de la α -sinucleína en la EP esporádica. En tres de ellas (A53T, G51D y A53T) hay inclusiones gliales y rasgos clínicos similares a la AMS. En la familia portadora de la mutación E46K, la edad de comienzo es variable, se acompaña de una desestructuración precoz del sueño y se han observado casos de comienzo por disautonomía

pura de muchos años de evolución o por demencia o por EP, pero el fenotipo tiende a ser agresivo y todos los pacientes evolucionan eventualmente a la demencia.

PARK-5 (UCH-L1)

Esta variedad está en suspenso, pues no se ha descrito más que una familia en el mundo. Se debe a mutaciones en el gen que codifica la UCH-L1 que regula la actividad de la ubiquitina.

PARK-8 (LRRK2)

Las mutaciones en este gen son la causa genética más frecuente de parkinsonismo, tanto familiar como aparentemente esporádico, encontrada hasta el momento. La penetrancia es baja. Está presente en el 1-4 % de los pacientes con EP esporádica. Se han descrito siete mutaciones indiscutiblemente patógenas (*Ile1371V*, *R1441G*, *R1441C*, *R1441H*, *Y1699C*, *G2019S*, *I2020T* y *N1437H*). Una de ellas (*R1441G*) es prevalente en el País Vasco y el norte de España. La más frecuente a nivel mundial es la *G2019S*, que está presente, en general, en el 5% de los casos familiares autosómicos dominantes, pero que en algunas comunidades alcanza el 30-40%.

Los hallazgos neuropatológicos son variados: con o sin patología de CL, con inclusiones τ , con coexistencia de ambos tipos de inclusiones o sin ellas (degeneración nigrica «pura»). En consonancia con la neuropatología se han descrito mutaciones probablemente patógenas en este gen, aunque raras, en pacientes con taupatías primarias (PSP, degeneración corticobasal [DCB]).

También el cuadro clínico es variable. En la mayoría es similar al de la EP esporádica, con una edad de inicio en la sexta década, curso lentamente progresivo, buena respuesta a L-DOPA y desarrollo de discinesias. Pero algunos pacientes tienen cuadros atípicos con acinesia generalizada sin temblor. Otros responden pobremente a la L-DOPA y en la experiencia del País Vasco también responden peor a la ECP. En la evolución, la frecuencia de disautonomía y de demencia es relativamente baja.

La variedad fenotípica puede estar en relación con las funciones complejas de *LRRK2* o con la presencia de otros modificadores genéticos o ambientales.

PARK-17 (VPS35)

Este gen codifica una proteína que se ensambla en el retromero que está asociado a los endosomas, lo que abre otra vía patogénica en la EP. Por ahora solo se ha descrito una mutación (*D620N*) que produce una EP clásica de comienzo precoz con respuesta convencional a la L-DOPA, pero se desconoce la patología.

PARK 18 (EIF4G1)

Las mutaciones descritas originalmente en este gen producen una EP típica de comienzo tardío y con CL en la neuropatología. Pero las mismas variaciones genéticas se han encontrado en personas asintomáticas, por lo que su valor patógeno debe confirmarse.

PARK 21 (DNAJC13)

Se ha descrito en familias de origen menonita. La mutación en *DNAJC13* produce una ganancia tóxica de función que altera el transporte endosomal, pero su patogenicidad se ha discutido

(v. «Mutaciones en *TNEM*»). La proteína anormal se encuentra en los CL. El fenotipo es el de una EP clásica salvo en un paciente que presentó una PSP.

Mutaciones en CHCHD2

Se han descrito mutaciones patógenas en heterocigosis y polimorfismos que incrementan el riesgo de EP. Las mutaciones producen un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial (vía patógena similar a *PARK2*, *PINK1* y *FBXO7*). El fenotipo es el de una EP clásica.

Mutaciones en GIGYF2

Se ha descrito una familia con una herencia autosómica dominante y la característica peculiar de un comienzo tardío, pasados los 80 años y con deterioro cognitivo, lo que puede relacionarse con la influencia de esta proteína en la regulación del metabolismo de la insulina.

Mutaciones en TNEM

Nuevos estudios genéticos en las familias en las que se describió, con inconsistencias, la mutación *DNAJC13* han llevado a describir otra mutación en el gen *TNEM* en el cromosoma 20, que parece ser la verdaderamente patógena.

Variedades autosómicas recesivas

PARK-2 (parkina)

La parkina es una ligasa de la ubiquitina y sus mutaciones alteran la función del proteasoma. La mayoría de los pacientes son homocigóticos y algunos, heterocigóticos compuestos. Las mutaciones en heterocigosis pueden ser predisponentes para la EP. Aproximadamente el 50% de los parkinsonismos recesivos de menos de 45 años se deben a mutaciones en *PARK2* (se conocen más de 100). Hay una pérdida neuronal en la SN tan intensa como en la EP, aunque con una preservación relativa del tercio dorsal. No hay CL en la SN salvo excepciones. El déficit dopaminérgico estriatal es muy intenso. El cuadro clínico es de comienzo juvenil en la mayoría de los pacientes, pero la variabilidad fenotípica entre unos y otros miembros de la misma familia es muy notable. Son detalles sugestivos de esta enfermedad la presencia de distonía, que puede ser el primer síntoma; el temblor postural intenso de las manos; el temblor prominente de las piernas; la hiperreflexia; el beneficio del sueño sobre los síntomas y el curso relativamente benigno, lo que permite tratarlos durante mucho tiempo con ARD y evitar la L-DOPA, que les provoca rápidamente intensas fluctuaciones y discinesias. El curso se complica en algunos casos con trastornos psiquiátricos, pero no con demencia.

PARK-6 (PINK-1)

Se han descrito diversas mutaciones en el gen de la *PINK-1*. La mayoría de los pacientes son homocigóticos o heterocigóticos compuestos. Las mutaciones en heterocigosis en pacientes con EP sugieren que pueda ser también un factor de riesgo. Es la segunda causa de los parkinsonismos precoces recesivos en la población caucásica (más frecuente que las mutaciones *DJ-1* pero mucho más raras que las de parkina). La proteína resultante se encuentra en la mitocondria. Se cree que su función es primordial en el funcionamiento de esta organela y que

previene o reduce la apoptosis de las neuronas en condiciones de estrés oxidativo. Produce un parkinsonismo juvenil, de lenta evolución, con alteraciones de la marcha que responden a la L-DOPA y síntomas psiquiátricos, pero solo en un 5% demencia. Hay déficit dopaminérgico en la SPECT-DaTSCAN similar al de la EP idiopática. En la neuropatología se encuentra una degeneración de la SN con CL y NL. Otros núcleos, como el basal de Meynert o reticulares del tronco, también están afectados, pero no así la amígdala ni el *locus coeruleus*.

PARK-7 (DJ-1)

Las mutaciones en el gen *DJ-1* son muy raras (1% de los pacientes con EP hereditaria recesiva de inicio precoz). Las formas mutadas del gen *DJ-1* alteran la respuesta celular al estrés oxidativo e inhiben la función del proteosoma favoreciendo la acumulación de la α -sinucleína en agregados. Esta proteína establece un nexo de unión entre las sinucleinopatías y taupatías, pues se encuentra en las inclusiones neuronales τ -positivas de enfermedades como la DCB, la PSP y la enfermedad de Pick.

El fenotipo es similar a las mutaciones en *PARK2* y *PINK-1* con distonías focales frecuentes. Se han descrito familias con esclerosis lateral amiotrófica asociada.

Variedades autosómicas recesivas complejas

PARK-9 (enfermedad de Kufor-Rakeb)

Se debe a mutaciones en el gen *ATP13A2*, una enzima del sistema lisosomal que está implicada en el recambio (*turnover*) de la α -sinucleína. La base neuropatológica es una degeneración palidopiramidal. Cursa con parkinsonismo juvenil inicialmente sensible a la L-DOPA al que se van asociando signos piramidales, parálisis supranuclear de la mirada, deterioro cognitivo, alucinaciones visuales, minimioclonías y espasmos oculogiros. Se pierde progresivamente la respuesta a la L-DOPA y los pacientes sufren grave espasticidad y demencia.

PARK-14 (PLA2G6)

Las mutaciones en este gen producen un SP de comienzo precoz con distonía, signos piramidales, alteraciones de la movilidad ocular, trastornos psiquiátricos y cognitivos. Se acompaña de depósito de hierro en un patrón diferente al de las mutaciones en *PKAN*, por lo que también se denomina neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (*NBLA, neurodegeneration with brain iron accumulation*) de tipo 2.

PARK-15 (degeneración palidopiramidal)

Davison describió esta enfermedad en 1954 como síndrome hemiparesia-hemi-Parkinson y se destacó su comienzo juvenil, la asimetría y la asociación en la autopsia de una degeneración de la SN, del pálido y del tracto piramidal sin CL. Se debe a mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *FBXO7*. La vía patogénica es por disfunción mitocondrial como *PARK2*. Algunos pacientes tienen paraparesia espástica con pie equinovaro antes de comenzar con los signos parkinsonianos. En otros casos se han observado cuadros complejos con retraso mental, apraxia palpebral, paresia supranuclear de la mirada, corea y otros trastornos. Pero se han descrito casos recientes con un fenotipo de EP clásica sin demencia. La evolución es lenta. La respuesta a la L-DOPA es inicialmente buena, pero produce intensos efectos secundarios motores.

PARK 19 (DNAJC6)

Este gen codifica auxilina, una proteína implicada en funciones de chaperona. Los primeros pacientes se observaron en familias consanguíneas (Palestina, Turquía) con un cuadro clínico de comienzo infantil con parkinsonismo de evolución rápida, sin respuesta a la L-DOPA, distonía, signos piramidales, crisis epilépticas y retraso mental. Sin embargo, otras mutaciones descritas más tarde producen un parkinsonismo de comienzo entre la tercera y la quinta décadas de la vida, con buena respuesta a la L-DOPA. Se desconoce la neuropatología.

Temblores esenciales

Definición

En ausencia de un marcador biológico, la definición de TE es arbitraria y no hay un acuerdo general. De su definición previa depende la descripción de sus principales características. Se acepta que un TE es el que «se presenta en personas jóvenes, de más de 5 años de evolución, en ambos brazos, simétrico o asimétrico, postural con un componente cinético y que no se acompaña de otros trastornos neurológicos importantes». Pero es evidente que el TE es un síndrome heterogéneo y no una única enfermedad. Una característica que marca diferencias importantes es la edad de comienzo. Los casos de comienzo joven son más a menudo familiares, sensibles al alcohol y con una progresión clínica muy lenta o nula. Mientras que los pacientes con un comienzo tardío, con el antiguamente llamado temblor «senil», son generalmente esporádicos y predice una evolución peor con envejecimiento y mortalidad precoces.

El TE forma parte de un grupo de temblores monosintomáticos o «aislados» e idiopáticos. El otro grupo es el de los temblores «combinados», en los que hay otras manifestaciones neurológicas. Estos temblores combinados, en especial en familias con trastornos de tipo cerebeloso, alteraciones cognitivas, ansiedad o epilepsia, no se deberían denominar TE. La selección de cohortes mejor definidas clínicamente ayudará a descifrar las bases genéticas del síndrome.

Epidemiología

El TE es una enfermedad muy frecuente, la más prevalente de los movimientos anormales. La prevalencia se ha estimado entre el 0,4 y el 3,9% de la población general, sin diferencias de sexo.

Etiopatogenia

No hay una causa general conocida para el TE. En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios en la población general y en familias con herencia autosómica dominante y se han detectado varios marcadores con mutaciones probablemente patógenas en algunos de ellos, como, por ejemplo, *STK32B*, *PPARGC1A*, *DRD3*, *HS1BP3*, *LINGO1*, *TENM4*, *SLC1A2*, *SORT1* y *HTRA2*. Un temblor similar al TE se ha encontrado en miembros de familias con otras manifestaciones neurológicas como epilepsia (en el gen *SCN4A*) o mioclono cortical, epilepsia y parkinsonismo (en el gen *ACMSD*).

Anatomía patológica

La incertidumbre en los criterios de diagnóstico o definición del TE puede condicionar los hallazgos de la neuropatología.

Los estudios clásicos no demostraron lesiones neuropatológicas en los cerebros de los pacientes con TE. En los estudios modernos se detectan dos tipos de lesiones.

En un grupo de pacientes se observa una pérdida leve de células de Purkinje con abundantes torpedos axonales, hipertrofia de las proyecciones axonales de las células en cesta y una reducción de receptores GABA en el núcleo dentado. La densidad de sinapsis en las fibras trepadoras está reducida y se correlaciona con la intensidad del temblor (este hallazgo revierte en los pacientes tratados con ECP). Estos cambios morfológicos apoyan los estudios neurofisiológicos y de imagen funcional que sugieren una disfunción cerebelosa como base del temblor. Por otra parte, se han tomado como indicativos de que el TE puede tener una base neurodegenerativa que explique la progresión del síndrome y la aparición tardía en algunos casos de alteraciones del equilibrio y de la marcha («en tándem»).

En el otro grupo se observan CL en el *locus coeruleus* en una proporción superior a lo esperable como hallazgo «incidental». El *locus coeruleus* es una fuente principal de norepinefrina y sus neuronas hacen sinapsis directas con las células de Purkinje, lo que sugiere que podría haber una disfunción cerebelosa en pacientes con una sinucleinopatía restringida en el tronco cerebral. Si esa sinucleinopatía se extendiera, explicaría la posible conexión entre el TE y la EP.

Fisiopatología

Los datos neurofisiológicos disponibles apuntan a una actividad incrementada en el circuito cerebelo-tálamo-cortical. La PET-scan con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) detecta un incremento de actividad en la oliva inferior. Pero, en última instancia, no se conoce cómo se genera el temblor.

Clínica

El TE puede comenzar a cualquier edad. En las formas familiares de herencia autosómica dominante ya está presente en la juventud («de siempre han tenido mal pulso») y tiende a aumentar de intensidad lentamente. En estas familias, la penetrancia es virtualmente completa a los 65 años, y el temblor no se suele acompañar de otros síntomas neurológicos. La frecuencia de oscilación del temblor es variable, de 4 a 12 Hz y, característicamente, disminuye con la edad, mientras que suele aumentar su amplitud. También es frecuente que con la edad el temblor se haga más complejo y pase de ser puramente postural a tener más componente de intención e incluso de reposo. Ese empeoramiento del temblor y la aparición de dismetría o inestabilidad en la prueba de la marcha «en tándem» son argumentos clínicos a favor de que en el TE hay una base neurodegenerativa cerebelosa. Cuando tiene un componente de reposo, el TE no suele cambiar de amplitud con el cálculo mental ni hay latencia en la aparición del componente postural al pasar la mano del reposo a una postura. Un detalle clásico es que el TE durante el reposo predomina en el dedo pulgar.

El temblor puede afectar a cualquier segmento del cuerpo: desde los párpados, la lengua o la mandíbula a la laringe, la cabeza, los brazos o las piernas (vídeos 18.5a a 18.5c). El TE nunca afecta solo a una pierna ni empieza por la pierna como en la EP. Casi siempre afecta a ambos brazos y, en general, a algún otro segmento del cuerpo, el más típico a la cabeza con movimiento de negación. El temblor postural o de acción de un solo brazo, especialmente de comienzo tardío y sin his-

toria familiar, es sospechoso de otra etiología. El temblor de la laringe produce una voz entrecortada («caprina»). El temblor de la mandíbula es más evidente con la boca abierta, mientras que en la EP se observa con la boca cerrada.

El temblor de los brazos suele ser asíncrono y a menudo algo asimétrico en la maniobra de oposición de índices. El registro con EMG suele detectar descargas simultáneas en agonistas y antagonistas, pero puede evolucionar a descargas alternantes.

El temblor interfiere en los movimientos voluntarios, como escribir, comer, beber o afeitarse, y puede ser motivo de una grave perturbación funcional y embarazo social que llega a incapacitarlos para sus relaciones sociales, en el trabajo, en la comunicación interpersonal, en el manejo del hogar y en las actividades recreativas. Se incrementa mucho cuando se necesita ajustar de manera precisa el movimiento, por ejemplo para introducir una moneda en una ranura o si se pide al paciente que beba de un vaso casi lleno. Los pacientes empeoran si están nerviosos o si se sienten observados; por ello, todos refieren que escriben mejor cuando lo hacen a solas en su casa. Alrededor del 60% de los pacientes notan alivio con el alcohol, aunque, pasado su efecto, el temblor se incrementa. Empeoran tras un esfuerzo muscular sostenido, por ejemplo, llevar una maleta en la mano. El temblor de las manos no suele aumentar durante la marcha como en los temblores parkinsonianos. Cuando el TE persiste durante el reposo, suele ser de flexoextensión de la muñeca, pero no tiene el componente rotatorio de pronosupinación del temblor parkinsoniano.

Diagnóstico

El diagnóstico de TE es exclusivamente clínico y se han establecido criterios de consenso para unificar el diagnóstico (cuadro 18.5). Se suele graduar como: 1 o leve (justo visible), 2 o moderado (evidente, de 1-2 cm de amplitud) y 3 o grave (> 2 cm de amplitud, con sacudidas violentas que interfieren en las maniobras de la exploración o las impiden).

El diagnóstico diferencial con la EP es muy importante y el más comprometido en algunos casos, por ejemplo, si no hay antecedentes familiares, si es unilateral o de comienzo tardío (v. tabla e18.4). Se ha propuesto que en un registro mediante acelerómetro se puede calcular un «índice de estabilidad del

CUADRO 18.5 Criterios de consenso para el diagnóstico del temblor esencial

Criterios de inclusión

Temblores postural visible y persistente de ambas manos y antebrazos, con temblor cinético o sin él
> 5 años de duración

Criterios de exclusión

Otros signos neurológicos anormales
Causas conocidas que incrementan el temblor fisiológico
Ingesta o privación de drogas
Traumatismo craneal directo o indirecto 3 meses antes del comienzo del temblor
Datos de un origen psicógeno
Datos convincentes de un comienzo súbito o de un deterioro «en escalera»

temblor» con gran fiabilidad para el diagnóstico diferencial entre TE y temblor parkinsoniano.

Hay que descartar otra causa de temblor postural, como el temblor fisiológico exagerado por fármacos o el temblor secundario a otra etiología (cuadro 18.6). El TE y el temblor fisiológico tienen algunas características diferentes. Sostener un peso en la mano hace aumentar el TE, pero suele disminuir el temblor fisiológico. Este es una tremolación del organismo relacionada con el ciclo cardíaco (efecto balistocardiográfico), que bate a unos 8-12 Hz y se exagera por efecto del aumento de la adrenalina endógena o por diversos fármacos. Sin embargo, no en todos los casos queda claro si el temblor del paciente es por exageración del fisiológico o por otro mecanismo mal conocido.

Tratamiento

Los estudios comunitarios indican que muchos pacientes no consultan ni necesitan tratamiento para el TE por su escasa intensidad. El temblor de las manos puede responder a los fármacos, pero el de la cabeza, laringe o mandíbula apenas lo hace. Es frecuente que los pacientes con el temblor más intenso sean los que menos respondan al tratamiento, sobre todo si tienen sacudidas bruscas superpuestas a las descargas rítmicas del temblor. Se debe aconsejar reducir o suprimir todos los estimulantes (tabaco, cafeína) o fármacos que producen o incrementan el temblor (v. cuadro 18.6) (v. cap. 29).

En pacientes con temblor leve o moderado es suficiente un tratamiento ocasional (diazepam o propranolol) antes de un acontecimiento social o de una gestión en la que deban escribir. Para esos momentos, algunos pacientes utilizan el alcohol como el mejor remedio de acción rápida. No se ha probado que esta táctica desemboque en una adicción, pero conviene ser prudente y advertirlo a los pacientes. Cualquier exceso de alcohol se sigue de un rebote de temblor. Como tratamiento continuo, se pueden utilizar propranolol o primidona (fig. 18.9). No hay

CUADRO 18.6 Causas de temblor fisiológico exagerado

Estados hiperadrenérgicos

Estrés, ansiedad
Fatiga, ejercicio muscular
Hipoglucemia
Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Abstinencia de alcohol
Cafeína (té, café, colas)

Fármacos

Corticoides
Sales de litio
Antidepresivos (tricíclicos e ISRS)
Anfetaminas
Agonistas β -adrenérgicos
Nicotina
Xantinas
Levodopa
Valproato

ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

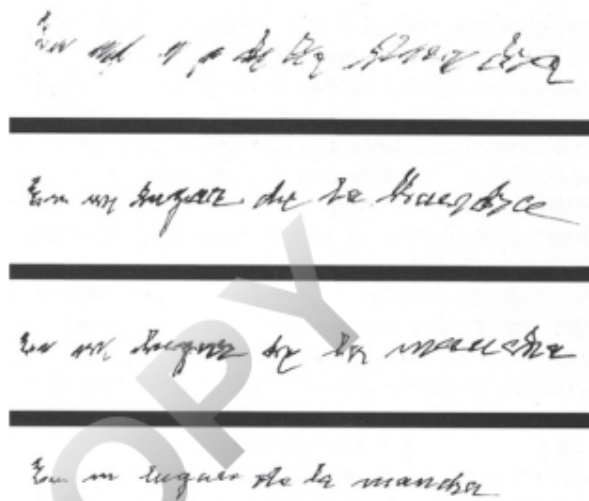


Figura 18.9 Mejoría del temblor esencial con propranolol o primidona. Primera línea: temblor basal. Segunda y tercera líneas: propranolol. Cuarta línea: primidona.

ningún indicio que permita predecir a cuál de estos fármacos, o a ninguno, responderá mejor el paciente. Se ha sugerido que si el temblor es sensible al alcohol mejorará con propranolol. En casos individuales, puede que el enfermo se beneficie de la asociación de los dos, la cual, en general, no es mejor que un solo fármaco. La opción por uno u otro fármaco a veces viene determinada por los efectos secundarios previsibles; las personas de edad avanzada suelen tolerar mal los dos. Su eficacia es limitada, y el margen beneficio/riesgo, estrecho, por lo que muchos pacientes abandonan los tratamientos.

El propranolol (40-160 mg/día) es el más eficaz de los β -bloqueantes (no hay pruebas de la eficacia de los otros). Se ha calculado que alrededor de la mitad de los pacientes mejoran su temblor en un 50-75%.

Tiene, probablemente, un mecanismo de acción doble, central y periférico (sobre los receptores adrenérgicos β -2 periféricos). Está contraindicado en el bloqueo cardíaco, la insuficiencia cardíaca, el asma o el broncoespasmo, la diabetes insulino dependiente o la bradicardia esencial. Los principales efectos secundarios son: bradicardia, hipotensión, astenia, impotencia, depresión, sedación, aumento de peso y diarrea.

La primidona (dosis de 125-250 mg) es un antiepiléptico derivado barbitúrico. Se metaboliza a fenobarbital y feniletilmalonamida. Su efecto antitremórico no está ligado a esos metabolitos. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los barbitúricos o porfiria aguda, y debe usarse con precaución en pacientes con hepatopatía. Su efecto inductor enzimático puede producir interacciones con otros fármacos (hormonas, anticoagulantes, etc.). Los efectos secundarios principales son: mareo, vértigo, náuseas, vómitos, sedación y somnolencia. En algunos pacientes estos efectos son intensísimos, y tras la primera dosis el enfermo se siente muy mal (la resaca barbitúrica). Es preciso advertir a los enfermos de esta posibilidad y comenzar el tratamiento con una dosis mínima (p. ej., un cuarto de comprimido de 250 mg). A pesar de ello, no es raro que los pacientes rechacen el tratamiento. Si lo mantienen, se habitan pronto y lo toleran bien. En algunos casos, el efecto beneficioso de las primeras dosis de primidona es espectacular, pero suele suceder después cierta habituación. A veces

un incremento de la dosis trae una nueva mejoría. Una dosis superior a 250 mg/día en dos tomas no suele aportar ningún beneficio adicional. En las personas mayores hay que vigilar a largo plazo la aparición de periartrosis escapulo humeral u otro tipo de *reumatismo barbitúrico*.

El topiramato (dosis máxima de 400 mg/día) es un antiépiléptico que en un ensayo doble ciego ha probado ser eficaz para reducir el TE, pero el 30% de los pacientes abandonan el tratamiento por efectos adversos.

La larga lista de otros fármacos que se han propuesto para el TE (otros β -bloqueantes, alprazolam, clozapina, clonazepam, gabapentina, acetazolamida, quetiapina, levetiracetam, nimo-dipino, oxibato sódico, zonisamida, pregabalina) son prueba de su escasa eficacia.

En los casos de temblor incapacitante y rebelde, debe considerarse la posibilidad de un tratamiento quirúrgico. Los procedimientos clásicos de talamotomía estereotáxica por termocoagulación o mediante *gamma-knife* solo se pueden practicar unilateralmente y la tendencia es a sustituirlos por la estimulación profunda en el núcleo ventral intermedio (VIM) del tálamo, que tiene una eficacia similar con menos efectos secundarios (vídeo 18.5d). La estimulación puede ser unilateral para aliviar el temblor de la mano dominante, aunque el temblor sea bilateral. En algunos casos, la estimulación bilateral imprecisa produce un síndrome cerebeloso, incluso progresivo, que mejora con la recolocación de los electrodos. La estimulación bilateral puede mejorar el temblor de la voz o de la cabeza, que suele ser refractario a los tratamientos farmacológicos.

La lesión del tracto cerebelotalámico mediante ultrasonidos focalizados guiados por RM es una técnica reciente, aprobada por la FDA, pero cuyos resultados y efectos secundarios a largo plazo son aún inciertos. No se puede aplicar bilateralmente. La mejoría inicial puede reducirse al año y se ha calculado que consiste en un 40% en la intensidad del temblor en el 40% de los pacientes. Al año de la intervención un porcentaje relevante de pacientes (10-14%) presentan parestesias, disartria o ataxia como efectos secundarios persistentes.

La infiltración con toxina botulínica de los músculos que más participan en el temblor, por ejemplo los del antebrazo, puede considerarse en algún caso. En las series publicadas los resultados son modestos, pues si bien reduce la amplitud del temblor no aporta un beneficio funcional significativo. Las infiltraciones para mejorar el temblor de la cabeza o de la voz ofrecen un beneficio modesto.

Hay que advertir al paciente de los muchos fármacos que le pueden agravar el temblor, como antidepresivos, amiodarona, broncodilatadores, teofilina, esteroides, hormonas tiroideas, valproato, litio, ciclosporina, etc.

Otros temblores idiopáticos

Temblor primario de la escritura y temblor específico de una tarea

Algunas personas tienen temblor al adoptar la mano una postura precisa o al iniciar una determinada tarea, de las que la escritura es la más frecuente. Pero puede aparecer al tocar un instrumento musical o al manejar otro tipo de aparatos o herramientas.

Los límites entre este tipo de temblor y las distonías focales también relacionadas con tareas específicas son borrosos, pues

en muchos pacientes coexisten el temblor y la distonía. Algunos autores defienden que el temblor primario de la escritura debe cursar sin distonía asociada.

Estos temblores predominan en los hombres y en su historia natural permanecen como tal, aislados, sin difundirse a otros territorios y sin que aparezcan en otras posturas o tareas. Se alivian, como el TE, con el alcohol, el propranolol, la primidona o con infiltraciones de toxina botulínica en los músculos del antebrazo.

Temblor ortostático

Este tipo de temblor se describió como una variedad idiopática, pero se ha observado que es un síndrome heterogéneo.

La variedad clásica se caracteriza porque el temblor es rápido (de 14 a 16 Hz) y en general de pequeña amplitud, por lo que puede pasar inadvertido a la vista, y se detecta mejor por palpación de los muslos y glúteos cuando el paciente está de pie, y desaparece al sentarse. No hay temblor si los músculos se contraen tónicamente con el paciente sentado o tumbado. Cuando el paciente sigue de pie, se extiende al tronco. Produce en los individuos afectados, sobre todo mujeres, una sensación de inseguridad y de que se van a caer, por ejemplo haciendo la cola para subir al autobús o en el supermercado, pero sin la sensación de angustia o pánico de los pacientes fóbicos. Se alivia si se mueven o apoyan en un objeto o en la pared. Hay que tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial de las personas mayores que consultan por *mareos* o falta de equilibrio. Responde, al menos parcialmente, al tratamiento con clonazepam y gabapentina, y con menos frecuencia a la primidona y el valproato. En casos rebeldes, la ECP del núcleo VIM ha dado buenos resultados y ha demostrado su capacidad para interrumpir los circuitos talamocorticales, que implican a la corteza motora primaria en la fisiopatología de este temblor.

En otro gran grupo de pacientes el temblor ortostático es de baja frecuencia y se asocia a EP, a parkinsonismo vascular, a parkinsonismo farmacológico y a déficit dopaminérgico en la SPECT-DaTSCAN, aunque no haya otros signos parkinsonianos claros.

Temblor distónico

Es un temblor de baja frecuencia y amplitud que aparece en un segmento del cuerpo afectado por distonía (vídeo 18.5e). Si aparece en reposo, puede ser muy difícil de distinguir de un parkinsonismo, a lo que ayuda el que la SPECT-DaTSCAN es normal.

Síndrome del X frágil y síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil

El gen *FMR1* en el cromosoma X (Xq27.3) codifica una proteína FMRP que contiene una secuencia CGG polimórfica. Las expansiones por encima de 201 repeticiones son transcripcionalmente silentes y resultan en una ausencia o gran disminución de FMRP, por lo que producen el síndrome del X frágil (FRAXA) que cursa con retraso mental, rasgos autistas, alteraciones del comportamiento, hiperactividad, dismorfias (orejas y testículos grandes) y otras muchas alteraciones multisistémicas.

La frecuencia de las premutaciones (en el abanico entre 55 y 200 repeticiones) es de 1/150-300 mujeres y 1/400-850 hombres.

Sin embargo, solo el 20% de las mujeres presentan síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil (FXTAS), que es mucho más frecuente entre los hombres (40-75%). Se han descrito casos en la «zona gris» entre 45 y 54 tripletes. En el rango de la premutación hay un incremento del ARNm y se le atribuye un efecto tóxico. Las proteínas anormales se detectan como cuerpos de inclusión intranucleares dentro y fuera del SNC. Los portadores de la premutación pueden tener síntomas durante su juventud como déficit de atención/hiperactividad, alteraciones endocrinas, hipertensión, migraña, insomnio, apneas de sueño, depresión y ansiedad. Los estudios detallados también encuentran alteraciones neuropsicológicas.

Se le ha denominado FXTAS por el temblor y la ataxia, pero en realidad es una neurodegeneración compleja y una enfermedad multisistémica. Comienza hacia los 50 años por un temblor que remeda al TE. Al temblor se añaden, progresivamente, ataxia cerebelosa, vértigo/acúfeno/hipoacusia, dolor neuropático, fallos de memoria y de las funciones ejecutivas, parkinsonismo, paraparesia espástica, disautonomía y polineuropatía, que pueden producir un cuadro de invalidez similar al de la AMS. La gravedad del fenotipo clínico y patológico se relaciona con la expansión del gen. La atrofia del cerebelo se observa en la RM con hiperseñal de los pedúnculos cerebelosos medios, pero es posible observar una atrofia cerebral global.

Las mujeres portadoras de la premutación tienen síntomas diferentes de los hombres, por ejemplo, alteraciones hormonales (hipotiroidismo, disfunción hipotálamohipofisaria, fallo ovárico precoz), trastornos autoinmunes o dolores musculares similares a los de la fibromialgia.

En la práctica neurológica, el FXTAS se debe buscar en todo paciente adulto que consulta por temblor o ataxia, especialmente si tiene historia familiar de retraso mental, autismo o fallo ovárico precoz.

El tratamiento es sintomático. Hay que prestar atención a los déficits endocrinos y de vitaminas. Se deben evitar el alcohol y otros tóxicos.

Parálisis supranuclear progresiva (PSP) (enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski)

La PSP forma parte de las enfermedades degenerativas con depósito de proteína τ anormalmente fosforilada en el cerebro (*taupatías*) (cuadro 18.7). En algunas taupatías, la sintomatología predominante es la demencia, y se exponen en el capítulo 26. En otras, como en la PSP o en la degeneración corticobasal (DCB), aunque puede haber deterioro cognitivo y otras muchas manifestaciones, se presentan en este capítulo por producir a menudo parkinsonismo. Las similitudes clínicas y patológicas entre varias de ellas, especialmente entre PSP y DCB, son muy numerosas.

Como es común en todos los síndromes definidos sobre bases patológicas, se observan con la experiencia discordancias clínico-patológicas; no todos los pacientes con la clínica típica tienen la neuropatología esperada, y a la inversa, pacientes con la neuropatología típica se apartan en la sintomatología. En el caso de la PSP, esto ha conducido a varios intentos de una subclasificación sindrómica. Pero el interés práctico de esas «variantes» o subdivisiones de la PSP es reducido, puesto que su historia natural es similar, la respuesta a los dopaminérgicos igual de pobre y la supervivencia media es la misma.

CUADRO 18.7 Clasificación etiopatogénica de las taupatías

Primarias

Ciertas: mutaciones patógenas en gen *MAPT*-proteína τ (demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 [FTDP-17])

Posibles:

- Parálisis supranuclear progresiva
- Degeneración corticobasal
- Enfermedad de Pick
- Demencia con degeneración neurofibrilar (*tangle only dementia*)
- PART (*primary age related tauopathy*)
- Demencia con granos argirófilos
- Complejo de la isla de Guam
- Parkinsonismo caribeño (Guadalupe)

Secundarias

Encefalopatía postraumática crónica

Enfermedades por priones hereditarias

Parkinsonismo postencefalítico

Enfermedad de Alzheimer hereditaria (*PS1, PS2, APP*)

Parkinsonismo juvenil familiar (gen *parkin, Cr6q*)

Otras

Epidemiología

Su prevalencia parece ser del 1% respecto a la de la EP (18 casos/100.000 habitantes). La incidencia se calcula en unos 1,4-5,3 casos/100.000 habitantes/año. Es algo más frecuente en hombres. Tiene un comienzo tardío, con el pico de máxima incidencia en la sexta década. La supervivencia media es de unos 6 años.

Etiología

La PSP es una enfermedad generalmente esporádica. Se han descrito varios haplotipos de susceptibilidad en el gen *MAPT* (que codifica τ) y de hecho las mutaciones patógenas en ese gen producen cuadros clínico-patológicos similares a la PSP. Además, se han descrito otras variantes genéticas en *EIF2AK3, STX6* y *MOBP*; esta última está presente también en los pacientes con DCB. Igualmente se han descrito, aunque raras, mutaciones probablemente patógenas en el gen *LRRK2* en pacientes con PSP y DCB.

Anatomía patológica

Existe un grado variable de atrofia cortical frontal y del tronco cerebral, en especial del tegmento del mesencéfalo y la protuberancia alta (fig. e18.9), con dilatación del acueducto. Suele estar despigmentada la SN, y hay una moderada reducción del volumen del cerebelo (fig. e18.10), con atrofia del pedúnculo cerebeloso superior. En ocasiones, la atrofia cerebelosa es masiva. Histológicamente se aprecian pérdida neuronal y DNF con gliosis reactiva en la SN (*pars compacta*), el núcleo subtalámico y el globo pálido medial. También existen pérdida neuronal y gliosis, pero con escasa DNF en el núcleo dentado y en la corteza cerebelosa. En ocasiones degenera la vía dentado-olivar con hipertrofia de la oliva inferior.

La DNF es *globosa* y está compuesta por neurofilamentos rectos de 15 nm y no por filamentos dobles helicoidales como en la enfermedad de Alzheimer. Ambos tipos de DNF son positivos en la reacción inmunohistoquímica a la proteína τ fosforilada (fig. e18.11), pero mientras que la DNF de la enfermedad de Alzheimer es positiva para ubiquitina, la de la PSP es negativa o débilmente positiva. La proteína τ se deposita también en el neurópilo («hebras») y en la glía, en la que adopta la forma de astrocitos «en penacho» (*tufted*), ovillos gliales e inclusiones espirales (*coiled*) en los oligodendrocitos. La proteína τ está formada por «dobletes» de 64-69 kDa, similar a la que se deposita en la DCB, y es diferente a la de la enfermedad de Pick, donde los dobletes son de 55-65 kDa, y a la de la enfermedad de Alzheimer, formada por «tripletes» de 55-64-69 o 60-64-68 kDa.

Los depósitos de proteína τ en la PSP expresan isoformas de cuatro repeticiones y se reparten de manera difusa en el tegmento del tronco cerebral, la sustancia gris periacueductal, el tálamo y los ganglios basales. La afectación cortical es variable; casi todos los pacientes tienen lesiones en el hipocampo y parahipocampo, mientras que en la neocorteza las lesiones son de intensidad muy variable de unos a otros casos.

Clínica

Los pacientes que presentan en la autopsia las lesiones características de la PSP no siempre tienen el síndrome clásico (solo el 25% aproximadamente), sino que se pueden presentar como: a) parkinsonismo con cierta respuesta a la L-DOPA (PSP-P); b) acinesia pura con congelación de la marcha (PAGF, *pure akinesia with gait freezing*); c) demencia de tipo subcortical con escasos síntomas motores, como, por ejemplo, parestia pseudobulbar; d) apraxia del habla (AOS, *apraxia of speech*), que simula una afasia progresiva no fluida (PSP-AOS); e) un síndrome similar a la DCB (PSP-DCB); f) paraparesia espástica que remeda una esclerosis lateral primaria; g) demencia de tipo frontal, y h) ataxia cerebelosa.

La correlación clínico-patológica de estos síndromes es incierta: hay notables superposiciones entre ellos; la carga lesional no siempre es menor o más selectiva en los síndromes parciales que en la PSP clásica; no es constante la correlación entre la patología cortical y el deterioro cognitivo.

La presentación de la PSP clásica es un trastorno de la marcha debido a la pérdida de los reflejos posturales, con caídas frecuentes y precoces (vídeo 18.6). El dato clínico clave, pero presente solo en la mitad de los pacientes al inicio, son los trastornos oculomotores. Algunos pocos casos no los presentan en ningún momento de la evolución, y el reconocimiento clínico de la enfermedad es particularmente difícil en estos casos. El defecto oculomotor más precoz es la lentitud de los movimientos sacádicos verticales hacia abajo. La limitación de la mirada hacia abajo dificulta bajar las escaleras, y en la mesa derraman los vasos o no alcanzan con las manos los objetos que están en el plano inferior de su campo visual. El paciente suele inclinar la cabeza cuando tiene que mirar hacia abajo.

Más tarde se produce una parálisis de tipo supranuclear de todos los movimientos oculares verticales, con preservación del reflejo oculocefálico (v. vídeo 18.6). La mirada lateral de seguimiento es saltatoria y se altera el nistagmo optocinético. Al final puede aparecer una oftalmoplejía completa con retracción de los párpados e hiperactividad de los músculos frontales. Estas anomalías provocan un aspecto facial característico como de susto o sorpresa.

Puede haber blefaroespasmos e inhibición de los elevadores de los párpados. En ambos casos, el paciente se abre los ojos con la mano. Algunos pacientes tienen una disociación automática/voluntaria en el parpadeo, de forma que no pueden cerrar los ojos voluntariamente, pero sí ante una amenaza o por estimulación del nervio supraorbitario. Aquejan muchas molestias oculares como sequedad, irritación, fotofobia o visión borrosa.

Además del blefaroespasmos, pueden presentar otras distonías de las extremidades, del cuello (la más típica es en extensión) o del tronco. También se ha descrito una *antecollis* marcado. La rigidez del eje corporal es muy importante. Progresivamente se añaden signos de parálisis pseudobulbar (disfagia, disfonía). El trastorno del habla es muy manifiesto, y la voz se parece a un gruñido ronco. Suele haber palilalia y perseveraciones. También hay perseveraciones motoras (signo del aplauso).

La sintomatología parkinsoniana puede ser dominante en algunos casos, con menos alteración del equilibrio y sin oftalmoparesia, por lo que el diagnóstico es difícil. El temblor está ausente o es de baja amplitud y de tipo postural; muy rara vez es de reposo y hemiorcular como en la EP. Las respuestas plantares pueden ser en extensión y suele haber hiperreflexia. Todos los signos motores son, en general, simétricos en ambos lados del cuerpo.

El 22% de los pacientes empiezan la enfermedad con trastornos de la conducta o cognitivos, y la mayoría terminan por desarrollar una demencia en el curso de la evolución. Es una demencia de tipo frontal o subcortical con afectación de la memoria de trabajo, lentitud psicomotora, alteración de la fluidez verbal y de las tareas de formación de conceptos, planificación y ordenación de los acontecimientos; suele haber cambios emocionales, en particular apatía, y de la personalidad, pero sin afasias, apraxias ni agnosias. Los delirios, la agitación, las alucinaciones y la conducta aberrante son raros.

El fallecimiento suele producirse en 5-10 años, en general por neumonías de aspiración dada la intensidad creciente de la disfagia.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Se han establecido, por convenio, varias propuestas de criterios de diagnóstico clínico, pero su sensibilidad y especificidad no son satisfactorias.

Las técnicas de imagen detectan signos de atrofia cortical, dilatación ventricular, especialmente de la parte posterior del III ventrículo, dilatación de las cisternas cuadrigeminales e interpedunculares por atrofia del colículo superior, del tegmento mesencefálico y de la protuberancia alta (fig. 18.10A). El diámetro anteroposterior del mesencéfalo está, típicamente, disminuido (< 17 mm). También suele estar reducido de volumen el cerebelo y, específicamente, los pedúnculos cerebelosos superiores (fig. 18.10B). En la PET y en la SPECT se detecta un hipometabolismo frontal y estriatal. En el estriado hay una disminución de la captación de fluorodopa y del transportador de DA en la SPECT-DaTSCAN, pero estos hallazgos no son específicos de la PSP. La PET- τ con ^{18}F -AV-1451 ha sido positiva en los estudios preliminares y puede ser de ayuda frente a los procesos con parkinsonismo o demencia con una base molecular diferente, pero quizás no entre unas y otras taupatías.

El diagnóstico es difícil en los casos que se presentan de manera atípica, por ejemplo sin oftalmoplejía, como acinesia pura o como demencia de tipo frontal. En ocasiones, el diagnóstico diferencial frente a la enfermedad con CL difusos, la AMS y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob puede ser difícil. Frente a

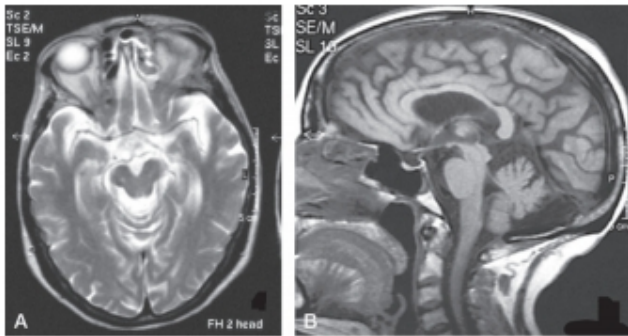


Figura 18.10 Parálisis supranuclear progresiva. A. RM en la que se aprecia atrofia del tronco, especialmente del dorso o tegmento. B. RM en la que se aprecia atrofia del cerebelo.

todas ellas, como conjunto, los datos más sugestivos de PSP son la presencia de una alteración de la mirada vertical hacia abajo, la inestabilidad postural y las caídas precoces en el primer año de evolución. La elevación de la tasa de NLC (*neurofilament light chain*) en sangre puede ser un buen marcador frente a la EP aunque no frente a otros parkinsonismos y un nivel muy alto predice una evolución más rápida.

Otras entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial son la enfermedad de Whipple, la neurosífilis, la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, algunas variantes de enfermedad de las motoneuronas y las encefalopatías vasculares subcorticales (CADASIL).

Tratamiento

La L-DOPA puede mejorar por unos meses los síntomas parkinsonianos, pero en general la PSP es resistente a todos los dopaminérgicos y no hay otra alternativa terapéutica verdaderamente eficaz. Las infiltraciones con toxina botulínica son útiles en el tratamiento del blefaroespasma y en la distonía de las extremidades, pero resultan ineficaces en el tratamiento del retro o *antecollis*.

Aunque las lesiones neuropatológicas afectan en gran medida a núcleos colinérgicos, los agonistas o precursores colinérgicos no han mejorado a los pacientes.

Degeneración corticobasal

Etiología y concepto

Este síndrome clínico-patológico es de etiología desconocida y aparición esporádica. Comparte muchos rasgos patológicos y de predisposición genética con la PSP, con la que podría formar un continuo. Un síndrome similar se puede observar en pacientes portadores de mutaciones en genes como *PS1*, *C9orf72*, *progranulina* o *tau*, y en casos esporádicos de enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad con granos argirófilos, enfermedad de Pick o enfermedades por priones.

Con mayor frecuencia aún que en el caso de la PSP se dan discordancias clínico-patológicas. Por eso se ha convenido en hablar de «síndrome corticobasal» para el cuadro clínico que se describió originalmente y DCB para la base neuropatológica que es una taupatía y cuyo síndrome clínico puede ser muy variable.

Anatomía patológica

Se combinan lesiones corticales y de los ganglios basales. Las atrofas corticales son variables, más o menos difusas y simétricas, de predominio anterior, o bien tener un predominio focal y claramente asimétrico sobre algunas circunvoluciones frontoparietales o perisilvianas, lo que explica bien la asimetría y el carácter a veces focal de la clínica (p. ej., afasia progresiva no fluida al comienzo). Puede haber una ligera atrofia del núcleo lenticular y una palidez de la SN.

Histológicamente, hay una degeneración de la SN y de otros núcleos subcorticales (núcleo subtalámico, núcleo rojo, globo pálido, etc.). En la corteza frontoparietal se observan pérdida neuronal, microespongiosis superficial, neuronas acromáticas («globoides», que contienen neurofilamentos) y reacción glial. Las neuronas de la SN y de otras estructuras corticales y subcorticales tienen inclusiones del tipo de la DNF inmunopositivas para proteína τ fosforilada. También hay depósitos de τ en la glía («placas gliales») y el neurópilo. En el *Western blot* se comprueba que la proteína τ contiene dos bandas de 64 y 69 kDa. Muchos consideran las «placas gliales» como distintivas de esta taupatía frente a los astrocitos *tufted* en la PSP, pero no pocos cerebros contienen una patología mixta con ambos tipos de lesiones gliales.

Clínica

Afecta a personas de ambos sexos hacia la sexta o la séptima década de la vida. El cuadro clínico característico es de comienzo insidioso y progresivo, y refleja las dos topografías lesionales, cortical y subcortical, generalmente de forma asimétrica.

Las lesiones subcorticales se relacionan con un síndrome rígido-acinético, temblor y distonía, además de parestia supranuclear de la mirada e inestabilidad postural. Las lesiones corticales frontoparietales están en la base de los trastornos del lenguaje, los síntomas y signos piramidales, las alteraciones de la sensibilidad profunda de la mano, las mioclonías espontáneas y reflejas, las apraxias (melocinética, ideomotriz y constructiva), el signo de la «mano ajena» y otros trastornos sensitivos parietales o signos de heminegligencia. Entre estos trastornos sensitivos se encuentran la extinción sensitiva, la agrafestesia, la dificultad de reconocimiento de los objetos (astereognosia) y la discriminación de dos puntos (v. cap. 4). La mano está muy rígida, distónica, temblorosa, y se mueve sin voluntad del paciente, se eleva y queda como levitando o con movimientos pseudoatetóticos, mientras el paciente habla o hace otra tarea con la mano opuesta (vídeos 18.7a y 18.7b). A veces, la mano ajena hace movimientos en espejo imitando a la mano sana, o bien puede hacer gestos complejos, como coger objetos o agarrar a otras personas sin voluntad por parte del enfermo. Por todos estos motivos, la mano es inútil y las tareas bimanuales como abotonarse la camisa o usar los cubiertos en la mesa son particularmente difíciles para los enfermos. Conforme avanza la enfermedad, el paciente no puede hacer ningún tipo de movimiento voluntario con la mano afectada en primer lugar, que tiende a quedarse fija/agarrotada en una postura distónica, y más tarde con ninguna de las dos si el cuadro se hace bilateral. La afectación apráxica de las extremidades inferiores y del territorio craneofacial es variable.

Si comienza por la degeneración frontal-silviana izquierda, se presenta con el síndrome de la afasia progresiva no fluida. De hecho el 50% de esas afasias tienen como base patológica

una taupatía, y la mayoría con los rasgos de la DCB. También aparecen alteraciones neuropsicológicas de tipo frontal y, en algunos casos, demencia global, cuando la evolución es prolongada. Algunos pacientes tienen signos de paresia ocular supranuclear o apraxia de los párpados. La disartria es común, y la disfagia progresiva impide la alimentación normal y facilita la broncoaspiración.

Diagnóstico

El diagnóstico de un «síndrome corticobasal» no es difícil cuando el cuadro clínico está bien desarrollado según el esquema clásico. Pero la predicción de su base patológica es muy incierta y el paciente puede tener en la histología una DCB u otros procesos degenerativos, como se ha mencionado anteriormente.

Ayuda a sospecharlo que, al comienzo, el síndrome tanto motor como sensitivo sea muy asimétrico, con escasa atrofia en la TC o RM y, sin embargo, haya una profunda depresión del flujo sanguíneo cerebral en la SPECT (figs. 18.11 y e18.12). Es posible que en el próximo futuro la PET- τ sea de ayuda para el diagnóstico.

Tratamiento

No tiene tratamiento eficaz, pues ni el trastorno apráxico ni el síndrome rígido-acinético ni las mioclonías responden apreciablemente a los tratamientos actuales. Los pacientes deben recibir el tratamiento sintomático necesario para mejorar su situación de invalidez progresiva para todas las actividades de la vida diaria.

Enfermedad de Wilson

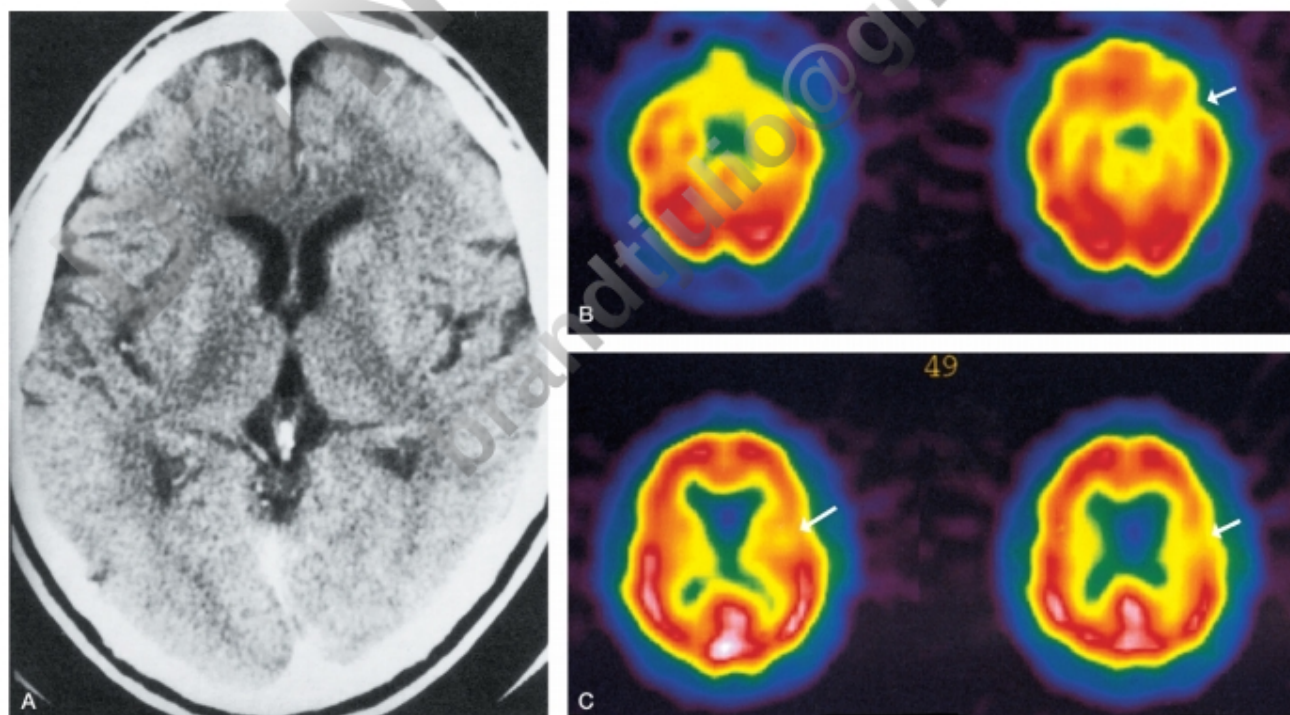
Epidemiología

La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad rara y su prevalencia se calcula en un caso/30.000 habitantes. Sin embargo, su conocimiento y diagnóstico temprano son muy importantes, pues es tratable con éxito.

Etiopatogenia

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Se debe a mutaciones, más de 500 conocidas, en el gen que codifica la proteína (*ATP7B*), que actúa como ATP-asa en el transporte del cobre. Este gen está próximo al de la enfermedad de Menkes, también con alteración en el metabolismo del cobre. El defecto metabólico primario es la disminución de la secreción lisosomal de cobre en la bilis, lo que provoca su almacenamiento en el citosol hepático y cuando este se satura se acumula en los lisosomas, desde donde pasa a la sangre y se deposita en otros órganos. La eliminación del cobre, en lugar de por las heces, se hace por la orina, donde se encuentra en mayor cantidad de lo normal. La ceruloplasmina, otra proteína transportadora del cobre, está disminuida en la EW por un defecto secundario del metabolismo hepático.

La toxicidad del cobre se hace por una doble vía, la toxicidad directa por estrés oxidativo sobre membranas lipídicas, ADN y mitocondrias, y por desregulación de la apoptosis.



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 18.11 Degeneración corticobasal (comprobada en la autopsia). **A.** TC craneal normal. **B y C.** SPECT con hexametilpropilenoamina oxima (HMPAO) con hipoperfusión frontotemporal izquierda (flechas), congruente con la clínica de inicio por afasia progresiva.

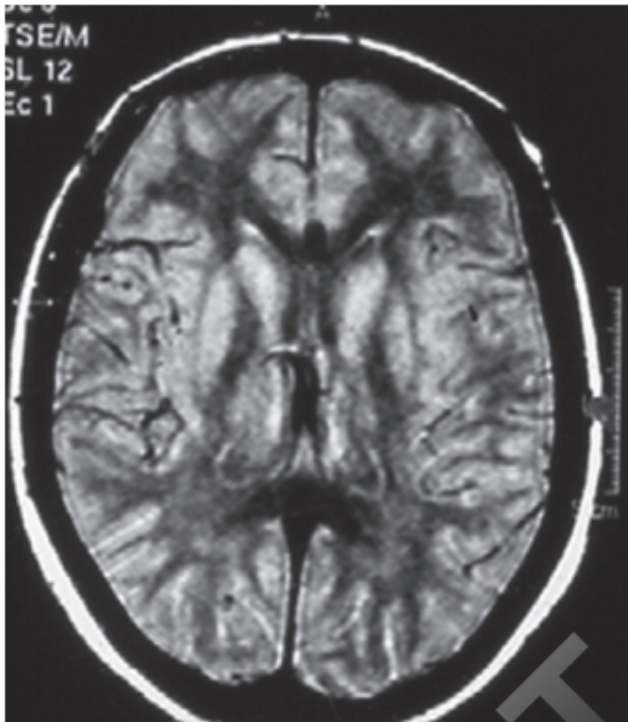


Figura 18.12 Enfermedad de Wilson. RM donde se aprecia la alteración de la señal en los ganglios basales.

Anatomía patológica

El depósito de cobre produce lesiones diversas en hígado, riñón, huesos, membrana de Descemet del ojo y SNC. Las más importantes son la cirrosis hepática con hipertensión portal secundaria y la necrosis de los ganglios basales, que son las que dan lugar a las principales manifestaciones clínicas. Pero el cerebro puede mostrar signos de atrofia global, en especial en el tronco cerebral, que probablemente son la base de los otros síntomas neurológicos como trastornos de conducta o deterioro mental. Además de las lesiones necróticas se encuentra, al microscopio, una hiperplasia difusa de astrocitos tipo II de Alzheimer y células de Opalski.

Clínica

La EW, cuando está plenamente desarrollada, es multisistémica.

La mitad, aproximadamente, de los pacientes se presentan con una enfermedad hepática entre los 8 y 16 años. La anemia hemolítica también es de presentación precoz. Los portadores del genotipo ApoE 3/3 desarrollan la enfermedad más tarde que los portadores de los otros genotipos. La enfermedad hepática puede ser aguda con una evolución regresiva o con evolución fulminante y desenlace letal. Se empieza a conocer ahora qué mutaciones predisponen al fracaso hepático fulminante. En otros casos reviste la forma de una hepatitis crónica que evoluciona hacia la cirrosis con sus manifestaciones habituales (anorexia, adelgazamiento, ascitis, ictericia, esplenomegalia, edemas, equimosis, etc.).

La presentación neurológica ocurre en el 40% de los casos y es rara antes de los 12 años de edad. La forma más común es un síndrome parkinsoniano (SP) con distonía orofaríngea,

lo que produce una disartria muy intensa, babeo y dificultad para comer. En otros pacientes predominan el temblor postural e intencional, las discinesias coreicas y la incoordinación cerebelosa (*seudoesclerosis*). No es raro encontrar signos piramidales con hiperreflexia. Algunos casos asocian mioclonías y, aunque es raro, pueden iniciarse con convulsiones.

El 10% se presentan con cuadros psiquiátricos como trastornos afectivos, cambios de personalidad o de tipo esquizofrénico, y deterioro cognitivo que interfiere en el rendimiento escolar o laboral y que puede conducir a la demencia. Algunos pacientes han sido ingresados en centros psiquiátricos con el diagnóstico de psicosis y los movimientos anormales se atribuyen a los psicofármacos. Otros pacientes tienen trastornos del sueño con hipersomnia diurna, crisisseudocatapléjicas y desorganización del sueño nocturno.

La manifestación oftalmológica más común es el anillo de color marrón de Kayser-Fleischer, debido al depósito de cobre sobre la membrana de Descemet en el limbo de la córnea. Inicialmente solo puede verse con lámpara de hendidura en los polos superior e inferior de la córnea. Más tarde puede observarse a simple vista si es muy denso, completo y si el iris es de color claro. Se detecta en el 60-95% de los pacientes con clínica hepática crónica, solo en el 30% de los niños con síntomas hepáticos agudos y casi en el 100% cuando tienen síntomas neurológicos. La densidad y extensión del anillo se reduce con la terapia quelante y el trasplante hepático. Además, el 15-20% de los pacientes tienen cataratas «en girasol». Hay una neuropatía de fibras finas que afecta a la córnea y a la retina.

Los pacientes sufren episodios de anemia hemolítica con ictericia más o menos franca. Estos episodios, que pueden acompañarse de necrosis tubular y hepática agudas, se atribuyen a la toxicidad directa de gran cantidad de cobre libre en la sangre. Habitualmente, la tubulopatía y sus manifestaciones (aminoaciduria, hipercalciuria, acidosis tubular, etc.) son tardías o solo se detectan en las pruebas de función renal, pero la litiasis renal ocurre en el 10% de los pacientes. La osteoporosis y las artropatías aparecen en el 8% de los casos.

Diagnóstico

Es una regla de oro que la EW se debe sospechar ante cualquier SP o discinético y en síndromes neuropsiquiátricos de etiología oscura en personas jóvenes o con antecedentes familiares. La literatura está llena de casos con presentación *atípica*, generalmente alteraciones conductuales o psiquiátricas. La sospecha se incrementa si presentan una elevación persistente de las transaminasas o episodios previos de ictericia. El diagnóstico se basa en: *a*) un nivel bajo de ceruloplasmina en sangre (< 20 mg/dl), pero que puede ser normal; *b*) la cupremia total es baja (< 80 mg/ml u 11 μmol/ml), pero el cobre intercambiable que es libre y potencialmente tóxico está elevado (>18%); *c*) la cupruria es superior a 100 μg/24 h (> 1,6 μmol/24 h). La cupruria se incrementa con una dosis de prueba de penicilamina, pero no se aconseja practicar esta prueba que conlleva riesgos, y *d*) en la biopsia hepática hay un aumento del contenido de cobre (normal, 50 μg/g de tejido seco) (> 4 μmol/g). Los estudios del metabolismo del cobre radiactivo no están disponibles en la práctica ordinaria. El diagnóstico genético molecular no alcanza, por razones técnicas, un 100% de sensibilidad, por lo que un resultado negativo no excluye la enfermedad diagnosticada por otros datos clínicos y bioquímicos.

La RM es más sensible que la TC para detectar anomalías de los ganglios basales (fig. 18.12) y del tronco cerebral, que pueden predominar de forma importante en una u otra localización según los casos. Las áreas de hiperseñal en el tronco alrededor de los núcleos rojos recuerdan la cara de un panda y es un signo muy característico de esta enfermedad, así como la hiperseñal del *tectum* del mesencéfalo y del pie de la protuberancia similar a una mielinólisis (fig. 18.13). Algunas de estas alteraciones mejoran con el tratamiento, pero también se ha descrito la eventualidad contraria, en la cual el enfermo empeora y aumentan las lesiones cerebrales al comenzar la administración de penicilamina. En los hemisferios puede haber imágenes de hiperseñal en la sustancia blanca, a veces de forma difusa. Las lesiones son similares en los pacientes con cirrosis hepática de otra naturaleza y que desarrollan la denominada degeneración hepatolenticular adquirida (fig. e18.13).

El diagnóstico de EW en un paciente obliga a buscar casos presintomáticos entre los parientes de primero y aun de segundo grado, dado que existe un tratamiento preventivo eficaz.

Tratamiento

Su objetivo es conseguir un equilibrio negativo del cobre con: *a*) dietas pobres en ese metal (suprimir hígado, café, mariscos, chocolate, queso, nueces y setas); *b*) dificultar su absorción intestinal con yoduro potásico (20 mg cuatro veces al día) o sales de zinc (en forma de sulfato o mejor acetato de zinc dihidrato; dosis media adulto 50 mg tres veces al día), y *c*) aumentar su eliminación con quelantes (D-penicilamina [1-2 g/día]), trietilentetramina (dosificar progresivamente hasta 900-1.200 mg/día en dos o tres tomas) y tiomolibdatos, con los que la experiencia es menor, pero que tienen la ventaja de

que no suelen producir los agravamientos iniciales descritos con la penicilamina, que se atribuyen a la movilización de gran cantidad de cobre tisular que llega en exceso al cerebro, y pueden dejar secuelas irreversibles. La dieta y las sales de zinc son suficientes en los portadores asintomáticos o con síntomas leves. En pacientes sintomáticos se debe comenzar con trietilentetramina o penicilamina.

Cuando se usa penicilamina conviene asociar vitamina B₆ (50 mg/día) y vigilar la aparición de sus muchos efectos secundarios, casi todos de base inmunológica (síndrome lúpico, miastenia, trombocitopenia o pancitopenia, síndrome nefrótico, síndrome de Goodpasture, etc.) y que son reversibles si se suspende el fármaco a tiempo. Si el paciente tolera bien la penicilamina y se estabiliza su estado neurológico y hepático, la tendencia es a utilizar más adelante solo sales de zinc como tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Se puede añadir vitamina E —como antioxidante— a las sales de zinc en los casos diagnosticados precozmente. Están pendientes los ensayos con curcumina, un agente con mecanismos de acción múltiples (antioxidante, quelante del cobre y activador de la superóxido dismutasa).

Las mujeres con EW suelen tener abortos repetidos que se atribuyen al depósito de cobre en el endometrio. Tras tratamiento quelante, sus embarazos son normales. La penicilamina bloquea la síntesis de fibras elásticas, lo que puede dar lugar a anomalías cutáneas (*cutis laxa*), vasculares o viscerales en el niño, que son reversibles. Si el estado de la madre lo permite, se puede suprimir la penicilamina en el último trimestre del embarazo.

En la mayoría de los pacientes, el pronóstico vital está relacionado con la enfermedad hepática. Hay que vigilar la aparición de varices esofágicas por hipertensión portal; un paciente puede fallecer por su rotura con unas pruebas de

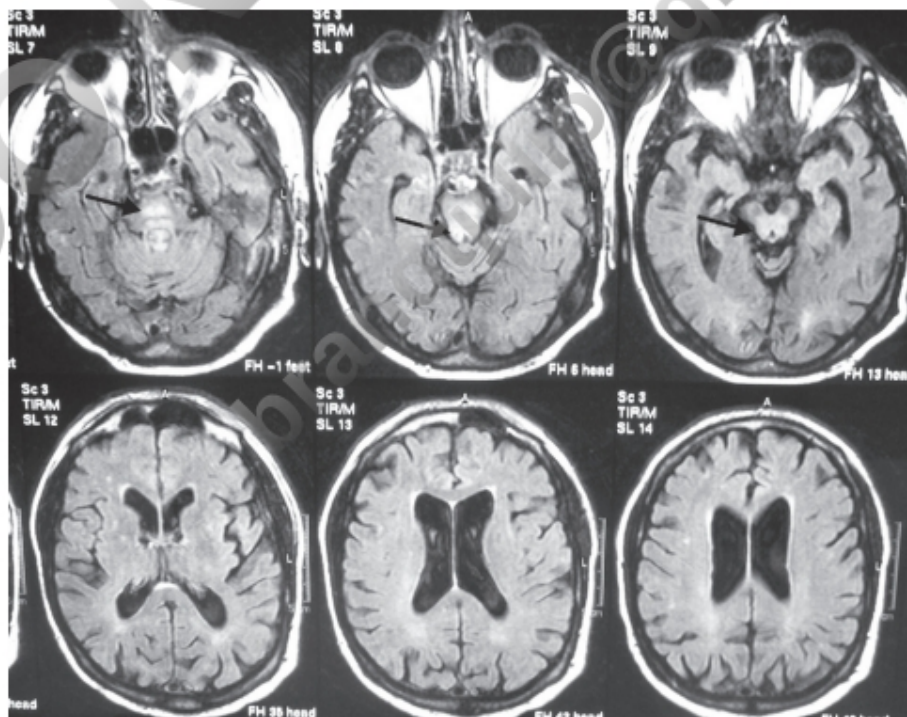


Figura 18.13 Enfermedad de Wilson del adulto confirmada en la autopsia. RM que muestra la alteración de la señal limitada al tronco cerebral.

función hepática normales. Hay que advertir a los pacientes del riesgo de abandonar bruscamente la medicación, lo que puede producir crisis hepáticas agudas mortales. También hay que vigilar la depresión y el riesgo de suicidio, que está incrementado en estos pacientes.

En descompensaciones agudas pueden emplearse diálisis peritoneal y plasmáferesis para reducir rápidamente el nivel de cobre circulante. En casos extremos de cirrosis está indicado el trasplante hepático, que es curativo de la enfermedad con buenos resultados a largo plazo en más del 80% de los pacientes. También puede ser necesario el trasplante de urgencia en las crisis con necrosis hepática aguda, por ejemplo, en los agravamientos inducidos por penicilamina.

Degeneración hepatocerebral adquirida

Se debe al daño cerebral en el curso de hepatopatías generalmente en fase de cirrosis y con importante desviación portocava. La presentan el 1-2% de los pacientes con cirrosis o más si se consideran los cuadros leves. Este síndrome no se relaciona con el mucho más común de la encefalopatía hepática que tiene otra patogenia diferente.

La degeneración hepatocerebral adquirida aparece insidiosamente y evoluciona de manera progresiva, aunque puede haber períodos de empeoramiento, estabilización o mejoría. Los pacientes combinan datos de deterioro cognitivo (apatía, bradifrenia, falta de concentración y de memoria inmediata) con movimientos anormales como parkinsonismo, distonía, ataxia y corea. El parkinsonismo es de rápida evolución y bilateral. La ataxia es universal, pero muchos pacientes son alcohólicos. La distonía y la corea predominan en el territorio craneal.

Se ha relacionado con la toxicidad del manganeso acumulado en los ganglios de la base y que explicaría la hiperseñal característica en T1, que se observa en la RM, en donde también se observan hiperseñales de los ganglios basales y de la sustancia blanca (v. fig. e18.13).

El tratamiento general es similar al de todos los pacientes cirróticos y no hay ninguna medicación específica. El trasplante ha dado resultados inconstantes y su beneficio aparece con un intervalo largo.

Atrofia multisistémica (AMS)

Concepto

El concepto de AMS es de origen neuropatológico y se propuso para resumir los hallazgos morfológicos de degeneración multisistémica en un caso de disautonomía (síndrome de Shy-Drager [SSD]) y más tarde para englobar otros dos síndromes (degeneración estrionígrica y atrofia olivopontocerebelosa esporádica), que se habían descrito históricamente como separados. El elemento de unión de todos esos síndromes son las inclusiones gliales argirófilas, que contienen ubiquitina y α -sinucleína. La AMS es uno de los cuatro síndromes reconocidos como sinucleinopatías junto a la EP, la demencia con CL y el fallo autonómico puro.

Epidemiología

La AMS es relativamente frecuente, representa el 6-10% de los SP. Se calcula una incidencia de 3/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 1,9-4,4/100.000 habitantes.

Etiopatogenia

Es un síndrome de presentación esporádica y de causa desconocida. Se han descrito casos familiares, especialmente entre hermanos sin una base genética conocida. Mutaciones recesivas en el gen que codifica para la coenzima Q10 se han propuesto como de susceptibilidad para esta enfermedad. Mutaciones en genes productores de otras enfermedades como atrofas espinocerebelosas (SCA) o triplicaciones en SNCA tienen rasgos clínicos y patológicos de la AMS. Una duplicación de 6'4MN en SNCA se manifiesta por demencia frontotemporal y parkinsonismo.

Recientemente se han comunicado mutaciones en el gen de α -sinucleína (G51D, A53T y A53E) que presentan inclusiones oligogliales y otros hallazgos clínicos y patológicos de la AMS.

La α -sinucleína de la AMS se propaga intercelularmente como otras muchas proteínas fibrilares anormales, pero, además, se ha transmitido con éxito al ratón transgénico (no así la α -sinucleína de la EP) por lo que según Prusiner cumple todos los requisitos para ser considerada un prion. No hay pruebas de la transmisión interhumanos.

Anatomía patológica

Macroscópicamente, hay una atrofia y coloración anormal del putamen, despigmentación de la SN (fig. e18.14), atrofia de las olivas bulbares y del pie de la protuberancia, dilatación del cuarto ventrículo y reducción del volumen del cerebelo, especialmente de la sustancia blanca hemisférica y de los pedúnculos cerebelosos medios. Todos esos hallazgos no están siempre presentes y hay casos con un neto predominio macroscópico nigroestriado u olivopontocerebeloso con el putamen normal a simple vista. La médula espinal es macroscópicamente normal.

Las estriás del putamen y de la porción externa del globo pálido están desmielinizadas, así como la sustancia blanca de los hemisferios cerebelosos, los pedúnculos cerebelosos medios, las fibras transversas del puente, el hilio de las olivas bulbares, las fibras arcuatas y el cuerpo restiforme.

Hay pérdida neuronal y gliosis en todas las estructuras dañadas (SN, putamen, olivas bulbares, núcleos del puente, cerebelo). La lesión en el putamen predomina en la porción dorsal y posterior, lo que se relaciona bien con las imágenes de la RM. La pérdida neuronal se extiende a la columna intermediolateral de la médula dorsal, al núcleo motor dorsal del vago, a la sustancia gris periacueductal y a la sustancia reticular bulbopontina, todo lo cual se relaciona con la clínica disautonómica. El núcleo de Onuf es muy sensible en la AMS, lo que explica la precocidad y constancia de los trastornos esfinterianos y el hallazgo de signos de denervación en el EMG del esfínter anal externo. Estudios modernos también detectan pérdida neuronal frontal.

El rasgo histológico distintivo son las inclusiones intracitoplásmicas gliales, que son argirófilas (Gallyas) y contienen ubiquitina y α -sinucleína (fig. e18.15).

En la EP el depósito de α -sinucleína es principalmente intraneuronal (CL y NL), mientras que en la AMS es sobre todo intraglial (se le ha denominado oligodendropatía), aunque también hay depósitos intraneuronales e intranucleares que son diferentes de los CL. Las alteraciones precoces de la mielina se relacionan con la presencia de una proteína básica de la mielina alterada y también de la proteína p25 α que se localiza con la α -sinucleína anormal.

Clínica

La edad media de comienzo de los 437 pacientes del consorcio europeo fue de 57,8 años. No hay diferencias por sexos. Algunos pacientes tienen, como presentación de la enfermedad, síntomas disautonómicos (hipotensión ortostática, disuria, estreñimiento, disfunción eréctil) y son diagnosticados de pandisautonomía pura o SSD. Alrededor del 20% de los pacientes presentan sintomatología cerebelosa (AMS-C), y el 60%, parkinsonismo (AMS-P). En todos los pacientes, al margen de su presentación o predominio del cuadro clínico, la afectación multisistémica se comprueba en la autopsia. En el 55%, la participación multisistémica (cerebelosa, nigroestriatal, disautonómica) es, a la vez, clínica y patológica. La duración de la enfermedad es de unos 9 años.

El parkinsonismo en la AMS tiene algunas características peculiares como son: *a)* un comienzo relativamente precoz; *b)* el predominio de la acinesia y la rigidez sobre el temblor, el cual, sea de acción o sea de reposo, no es el típico [*pill-rolling*] de la EP; suele ser más fino, rápido e irregular con pequeñas mioclonías intercaladas, y *c)* la distribución de los signos y síntomas, que suele ser simétrica y generalizada desde el principio de la enfermedad. El principal rasgo es la ausencia de una respuesta importante y sostenida a la L-DOPA.

Hay excepciones a los datos anteriores que hacen problemático el diagnóstico diferencial en vida frente a la EP. Por ejemplo, hasta un 30% de los pacientes responden a la L-DOPA y en algunos casos que tienen escasas lesiones estriatales, la respuesta a la L-DOPA es sostenida y han llegado a incluirse en los programas de cirugía de la EP.

La participación cerebelosa se expresa por los síntomas y signos habituales, como ataxia de la marcha, dismetría de las extremidades, nistagmo, otras alteraciones de los movimientos oculares y disartria.

Los síncope son relativamente infrecuentes. Más común es que el paciente se queje de mareo, borrosidad visual, «tontera» de cabeza e inseguridad cuando se incorpora del decúbito o cuando lleva un rato en pie. Se confirma la hipotensión ortostática si hay un descenso de más de dos puntos de la presión arterial sistólica a los 3 minutos de bipedestación. Como la disautonomía es preganglionar, el nivel de noradrenalina en sangre en decúbito supino es normal y no se incrementa al ponerse el paciente de pie (como ocurre fisiológicamente). El nivel de ácido homovanílico en el LCR está bajo. Los síncope se deben al fallo en la regulación simpática de la presión arterial y, en general, los estudios sobre la autorregulación cerebral han dado resultados normales. La disautonomía también afecta al sistema parasimpático, por lo que el pulso suele ser fijo, incluso ante el síncope. La SPECT-MIBG cardíaca es normal porque las lesiones están en el SNC, mientras que en la EP (y en el denominado fallo autonómico puro), la SPECT-MIBG es anormal, pues las lesiones se localizan en los ganglios simpáticos periféricos.

Otros signos y síntomas presentes en los enfermos con AMS e inusuales en la EP son: *a)* reflejos musculares vivos y reflejos cutáneo-plantares en extensión, aunque la marcha no es manifiestamente espástica; *b)* estridor inspiratorio por paresia en aducción de las cuerdas vocales (síndrome de Gerhardt), que amenaza la vida del paciente por apnea durante el sueño; *c)* un *antecolli* muy marcado y también la desviación axial del tronco, incluso en el paciente sentado (síndrome de la torre de Pisa), y *d)* mioclonías, más evidentes en los músculos distales, espontáneas y sobre todo reflejas, sensibles a los estímulos

somestésicos. El habla es variable según predomine la disartria escandida, arrastrada, lenta, del trastorno cerebeloso o la hipofonía de los pacientes con AMS-P.

Muchos pacientes tienen sueño REM sin atonía y trastorno de la conducta durante el sueño REM (v. cap. 27), pero esto también ocurre con frecuencia en la EP. El insomnio es frecuente. Los trastornos vasomotores en las extremidades con una piel fría y violácea con ligero edema son comunes.

Con la evolución pueden aparecer posturas distónicas de las extremidades. La pérdida de los reflejos de postura y las caídas son mucho más prevalentes y precoces que en la EP, aunque no tanto como en la PSP.

Otros trastornos frecuentes en las enfermedades degenerativas, como alteraciones sensitivas o visuales, ilusiones, alucinaciones, trastornos psicóticos o demencia, no alcanzan a más del 5% de los pacientes con AMS. Recientemente se han identificado pacientes con un cuadro clínico de demencia frontotemporal y parkinsonismo (AMS «atípica»).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La anomalía más precoz y más específica en la RM es una hiperseñal lineal en la porción dorsal y posterior del putamen, donde predominan las lesiones histológicas (gliosis) (fig. 18.14). En los casos evolucionados, el putamen está atrófico y tiene una señal anormal mixta, de hiperseñal e hiposeñal en las secuencias potenciadas en T2, que se relaciona con la acumulación de hemosiderina (fig. 18.15). Esa imagen tiene una sensibilidad cercana al 80% y un valor predictivo positivo de casi el 100%.

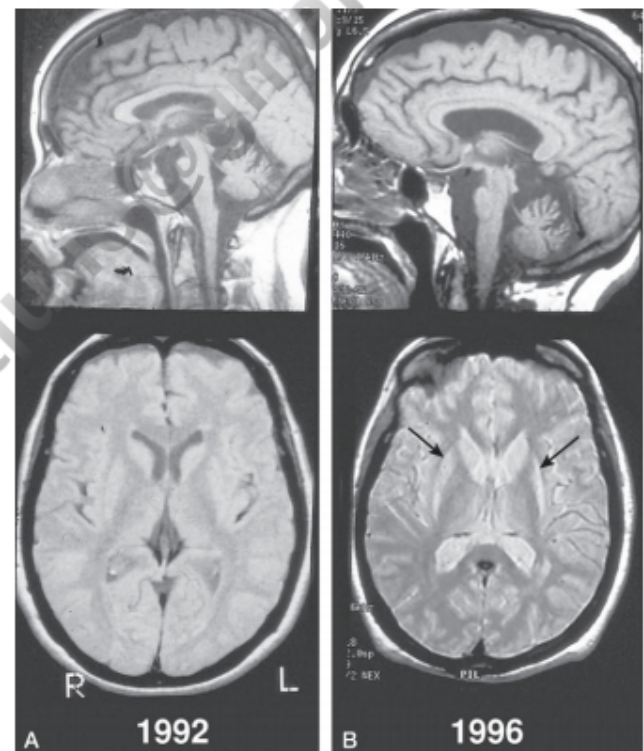


Figura 18.14 Atrofia multisistémica de presentación cerebelosa. **A.** En la primera RM, de 1992, se aprecia la atrofia pontocerebelosa, pero la señal de los ganglios basales es normal. **B.** En 1996 aparecen las primeras señales anormales en los putámenes.

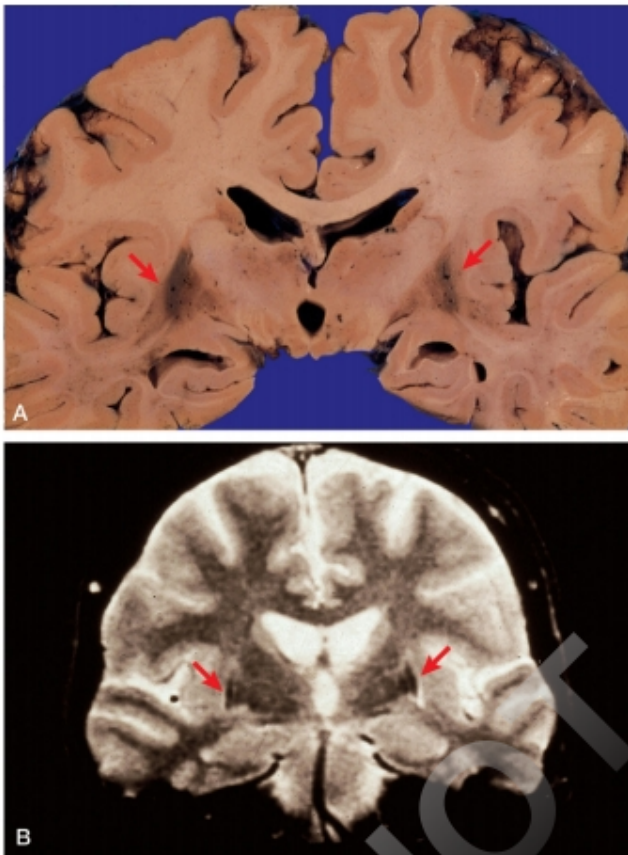


Figura 18.15 Atrofia multisistémica de presentación parkinsoniana. **A.** Corte coronal de los hemisferios cerebrales. Atrofia e hiperpigmentación de los putámenes. **B.** RM. Señal mixta hipointensa e hiperintensa en los putámenes.

Una imagen de hiposeñal difusa y homogénea de los ganglios basales no es indicativa de AMS. La atrofia pontocerebelosa se desarrolla con el tiempo. En fases precoces suele ser posible apreciar una imagen en cruz en los cortes transversales de la protuberancia producida por la hiperseñal relativa de las fibras de los pedúnculos cerebelosos medios (signo de la cruz o *hot-cross-bun sign*); fig. e18.16).

La PET-FDG detecta el hipometabolismo del putamen y del cerebelo. Tanto la PET con fluorodopa como la SPECT-DaTSCAN demuestran el defecto dopaminérgico estriatal, pero este dato no permite distinguir entre la EP y la AMS. Por el contrario, la PET con raclorprida radiactiva y la SPECT-IBZM detectan una densidad reducida de los RD en el estriado en la AMS, mientras que son normales en la EP.

El EMG permite detectar la denervación de los esfínteres estriados (ano y vejiga) debida a la lesión de los núcleos de Onuf, pero su aplicación práctica es limitada.

Cuando el cuadro clínico es florido, asociando el síndrome rígido acinético, el síndrome cerebeloso y la disautonomía grave con las anomalías descritas en la neuroimagen, el diagnóstico es relativamente sencillo. Sin embargo, si el paciente tiene un parkinsonismo o un síndrome cerebeloso predominante, el diagnóstico puede ser muy problemático. En los estudios prospectivos procedentes de los bancos de cerebros se confirma que los criterios de diagnóstico clínico son muy específicos, pero con una relativa baja sensibilidad porque un número

importante de los pacientes se apartan de los esquemas al uso. Para uniformar los criterios de diagnóstico se han establecido por consenso unas categorías de posible, probable y definido (por autopsia).

Tratamiento

La AMS es una enfermedad maligna. El promedio de edad de los pacientes al comienzo es de 57,8 años, y la supervivencia media, de solo unos 7-9 años.

Un tercio de los pacientes tienen una respuesta aceptable a los dopaminérgicos al inicio, pero poco más del 10% mantienen la mejoría al cabo de 1-2 años. Muy pronto la L-DOPA les produce discinesias de la cara.

El tratamiento de la hipotensión ortostática se hace con α -fludrocortisona (0,1-0,2 mg/día en dosis única) e indometacina. La L-DOPS (100-200 mg tres veces al día) incrementa la noradrenalina y la resistencia vascular periférica. Otro fármaco eficaz es el hidrocloreuro de midodrina, un agonista α -adrenérgico (dosis recomendada de 10 mg, dos veces al día). Hay que evitar las situaciones en las que se facilitan la hipotensión y los síncope, como los ambientes calurosos, las comidas copiosas, el alcohol y el estreñimiento; se recomienda a los afectados dormir con la cabecera de la cama más alta que los pies.

No hay ningún tratamiento eficaz para la sintomatología de disfunción cerebelosa.

Necrosis estriatal autosómica dominante

Es una rara enfermedad debida a mutaciones en el gen de la fosfodiesterasa 8B. Comienza en la tercera o cuarta décadas por disartria y se sigue de un síndrome rígido acinético con alteraciones de la marcha resistente a la L-DOPA. En la RM se detecta una hiperseñal restringida al cuerpo estriado que puede preceder al comienzo de los síntomas, que evolucionan de una manera muy lenta.

Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro

El concepto de NBIA (*neurodegeneration with brain iron accumulation*) se ha propuesto para no utilizar el epónimo de Hallervorden, quien no tuvo reparos en enriquecer su colección de cerebros con los procedentes de adultos y niños gaseados durante el régimen nazi. Es un síndrome raro y heterogéneo. Se incluyen en este concepto varias entidades: a) NBIA de tipo 1, debida a mutaciones en el gen de la pantotenato cinasa (*PANK-2*); b) NBIA de tipo 2, conocida previamente como degeneración neuroaxonal infantil o enfermedad de Seitelberger por mutaciones en el gen *PLA2G6*; c) NBIA de tipo 3, por mutaciones en el gen *FA2H*; d) neuroferritinopatía, y e) aceruloplasminemia. Otras mutaciones aún más raras con depósitos de hierro se han descrito en los genes *ATP13A2* (enfermedad de Kufor-Rakeb), *C19orf12*, *C2orf37*, *GTPBP2*, *SCP2*, *TXN2* y *WDR45*.

El nexa entre todos esos síndromes es el depósito anormal de hierro (fig. e18.17), que se puede detectar en la RM (fig. 18.16) algo diferente de unas a otras variedades genéticas y que da lugar, de manera secundaria, a la degeneración axonal y neuronal (fig. e18.18).

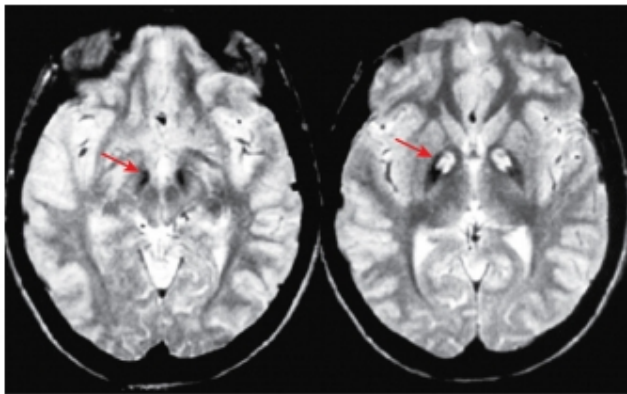


Figura 18.16 Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (NBIA) familiar. Hiposeñal en la sustancia negra en el mesencéfalo (izquierda) y señal mixta («ojo de tigre») en el globo pálido (derecha).

Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro de tipo 1

Etiopatogenia

Se debe a mutaciones en el gen *PANK-2*.

Anatomía patológica

Las lesiones elementales son el depósito de hierro en forma de granos de hemosiderina y la formación de esferoides axonales. Las estructuras más dañadas en las cuales hay una gran pérdida neuronal y gliosis reactiva son la SN (más la *pars reticulata*) y el globo pálido (más la porción interna). También hay lesiones en otros núcleos del tronco cerebral, en el núcleo dentado y en la corteza cerebral. Se encuentran depósitos de proteína τ y de α -sinucleína en los esferoides axonales y CL, pero probablemente son fenómenos secundarios.

Clínica y diagnóstico

El cuadro clínico es abigarrado, con predominio de la distonía y el parkinsonismo, pero se añaden espasticidad y signos piramidales, parálisis pseudobulbar, ataxia y mioclonías, y en algunos casos, demencia. Con el acrónimo HARP (hipoprebetalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentaria y degeneración palidal) se describió un síndrome que se ha demostrado que se debe a mutaciones en el mismo gen *PANK-2*.

El depósito ferrocálcico en el globo pálido produce en la RM una imagen característica «en ojo de tigre» (v. fig. 18.16) y en la TC se aprecian las calcificaciones en el globo pálido (fig. 18.17). El diagnóstico se confirma por el estudio genético.

Tratamiento

El parkinsonismo es resistente a la L-DOPA. El resto del tratamiento es sintomático en cada caso. Los agentes quelantes no han sido, por ahora, de utilidad. La estimulación palidal es eficaz, aunque no tanto como en la distonía idiopática.

Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro de tipo 2

Se debe a mutaciones en el gen *PLA2G6*. Produce síndromes heterogéneos. En los niños predomina la ataxia con signos pira-

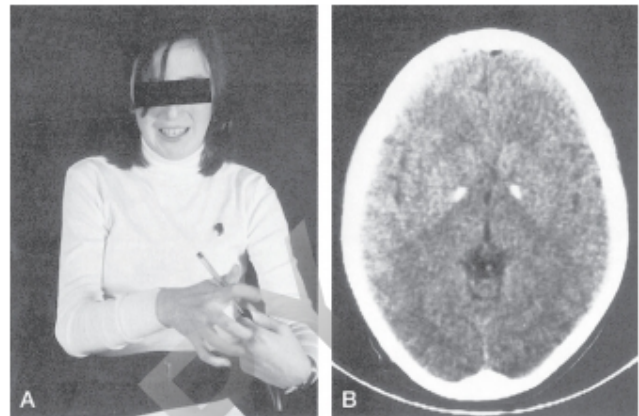


Figura 18.17 NBIA por mutación en *PANK-2*. **A.** Distonía generalizada (cara y manos al intentar escribir). **B.** Calcificación bilateral de los globos pálidos.

midales y retraso mental. En los adultos cursa con parkinsonismo y distonía, alteraciones oculomotoras, psicosis y deterioro cognitivo. La heterogeneidad alcanza a la neuropatología, pues algunos casos no tienen esferoides axonales y en otros casos hay un depósito de CL difusos y también de patología τ . El depósito de hierro en los globos pálidos no tiene el centro hiperintenso característico «en ojo de tigre». De hecho, en la mitad de los casos no hay depósito de hierro visible en la RM y se han descrito como una variedad de parkinsonismo genético (*PARK-14*) o parkinsonismo-distonía sensible a L-DOPA.

Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro por mutaciones en *FA2H*

Es la primera variedad con mutaciones en el metabolismo lipídico (ceramida). Histológicamente hay abundante depósito de hierro y degeneración neuroaxonal. Clínicamente los pacientes muestran distonía, ataxia y tetraparesia espástica. En la RM se detecta el depósito de hierro en el globo pálido, áreas extensas de hiperseñal de la sustancia blanca y signos de atrofia olivopontocerebelosa.

Al igual que ocurre con las mutaciones en *PLAG2G6*, en este caso también se han descrito casos sin depósito de hierro, bien como una forma de paraparesia espástica familiar (*SPG35*) o como una leucodistrofia familiar.

Neuroferritinopatía

Se transmite en modo recesivo por mutaciones en el gen *FTL1*. Hay un depósito cerebral anormal de hierro y ferritina, la cual está baja en sangre. La enfermedad comienza hacia los 40 años (de 13 a 63) por distonía de predominio facial, corea, distonía focal de una pierna, ataxia y SP. La enfermedad se generaliza en unos 5-10 años y se complica con disfagia, afonía y disfunción cognitiva de tipo subcortical. En la RM la imagen es similar a la de «en ojo de tigre».

Aceruloplasminemia

Se debe a mutaciones en homocigosis en el gen *CP*, que anula la actividad ferroxidasa de la ceruloplasmina (sin afectación del metabolismo del cobre, que depende de la apoceruloplasmina). El hierro se acumula en diversos tejidos y da lugar a las principales manifestaciones, que son retinopatía, diabetes, anemia y

alteraciones neurológicas. Entre estas destacan los movimientos anormales, el parkinsonismo, la ataxia y el deterioro cognitivo. El depósito de hierro se hace preferentemente en los astrocitos y también en las neuronas, sobre todo en los ganglios de la base y los núcleos dentados del cerebelo. La deferoxamina reduce el hierro del cerebro, pero sin mejoría clínica.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es el prototipo de las enfermedades que cursan con corea de causa hereditaria. Otras causas de corea hereditaria o esporádica se recogen en el cuadro 18.8. Es relativamente frecuente en la raza caucásica (5-7 casos por cada 100.000 habitantes) y mucho menos en Asia o África. Hay algunos focos de alta prevalencia, como a orillas del lago Maracaibo, que fueron determinantes para el descubrimiento del gen de la enfermedad.

Etiología y patogenia

Tiene una herencia autosómica dominante por una repetición anormal del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen de la huntingtina (*HTT*-cromosoma 4), que se traduce en trectos proteicos anormalmente largos. No se conoce completamente la función de la huntingtina, pero se sabe que tiene implicación en el transporte vesicular y en la red de microtúbulos.

El número normal de repeticiones es de 26 (incluido). De 27 a 35 hay un rango gris o intermedio en el que el paciente no va a presentar la enfermedad, pero dada la inestabilidad del alelo mutado puede expandirse en las siguientes generaciones. De 36 (incluido) en adelante se considera que la persona presenta predisposición genética a la EH. Entre 36 y 39, la penetrancia es incompleta, por lo que junto a los alelos intermedios se podrían justificar aparentes mutaciones *de novo*.

El número de repeticiones se relaciona con la edad de inicio de la enfermedad, aunque no es el único factor determinante. Las formas de comienzo infantojuvenil ocurren a partir de 50-55 repeticiones.

El alelo mutado es un gen inestable que durante los procesos cromosómicos puede disminuir o aumentar. Es más frecuente que aumente si el progenitor es varón, porque en la espermatogénesis se emplea el doble de pasos que en la generación del óvulo. El fenómeno del mosaicismo explica que una persona con una mutación en el rango gris en el ADN de la sangre pueda tener células gonadales con un mayor número de repeticiones, lo que se debe tener en cuenta en el consejo genético.

El aumento del número de repeticiones de generación en generación hace que se produzca en ocasiones una anticipación, por lo que en los hijos o los nietos la enfermedad comienza más precozmente que el progenitor inicial.

No se conoce con exactitud el papel de la poliglutamina anormal en la patogenia de la enfermedad, aunque es muy probable que tenga un efecto neurotóxico por un mecanismo de ganancia de función. La neurotoxicidad va ligada a mecanismos excitotóxicos, de estrés oxidativo y de apoptosis. En animales transgénicos y en el modelo experimental por el ácido nitropropiónico, que tiene un efecto neurotóxico selectivo sobre el estriado, se están investigando los mecanismos de la neurotoxicidad y se están ensayando fármacos o agentes neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que la reduzcan. Estos productos podrían actuar a dos niveles: el

CUADRO 18.8 Clasificación etiológica de las coreas

Hereditarias

Enfermedad de Huntington y fenocopias (HDL, *Huntington's disease like*)
Corea familiar benigna y síndromes relacionados
Calcificaciones cerebrales familiares (enfermedad de Fahr)
Neuroacantocitosis
Enfermedad de Wilson
Aminoacidurias
Déficit de creatina
Porfirias
Gangliosidosis, leucodistrofias, mucopolidosis
Enfermedades mitocondriales
Ataxia-telangiectasia, atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro
Enfermedad de Lesch-Nyhan

Esporádicas

Endocrinas y metabólicas

Hipo- e hipertiroidismo
Hipo- e hiperparatiroidismo
Seudohipoparatiroidismo
Hipo- e hiperglucemia
Hiponatremia y síndrome de desequilibrio osmótico
Degeneración hepatolenticular adquirida

Infecciosas y parainfecciosas

Corea reumática
Neuroborreliosis
Mononucleosis infecciosa
Posvaricela y posvacunación
Enfermedad de Whipple

Inmunológicas

Lupus eritematoso y síndrome antifosfolípido
Encefalitis autoinmunes (anti-NMDA, anti-GABA-R, etc.)

Vasculares

Postinfarto o hemorragia
Malformaciones vasculares
Enfermedad de moyamoya
Enfermedad de Behçet
Otras vasculitis

Fármacos

Antidopaminérgicos (neurolepticos antipsicóticos y otros)
Antiparkinsonianos
Anticolinérgicos
Antiepilépticos
Anfetamínicos

Drogas y tóxicos

Cocaína, anfetaminas y derivados
Monóxido de carbono y otros gases

Miscelánea

Kernicterus
Neurosarcoidosis
Esclerosis múltiple

primero, impidiendo la agregación de las proteínas y la formación de los cuerpos de inclusión, y el segundo reduciendo el efecto neurotóxico de los agregados proteicos anormales. Otras terapias van encaminadas a la reducción de niveles de huntingtina para compensar dicha ganancia funcional, como por ejemplo oligonucleótidos sin sentido que se unen al ARN mensajero e impiden la replicación proteica (silenciamiento del gen).

La poliaglutitina no es la única proteína resultante, ya que la lectura en la transcripción no siempre empieza en la secuencia ATG, y cuando lo hace en secuencias no-ATG, aparecen poliserinas, policisteínas, polialaninas y polileucinas, que podrían ser determinantes en la patogenia de la enfermedad.

Se conocen varias fenocopias (HDL, *Huntington's disease like*). La HDL-4 es la más frecuente. Es alélica de la ataxia espinocerebelosa 17 (SCA17) y se debe a una mutación en el gen de la proteína de unión a TATA. La HDL-1 es una enfermedad por priones; la HDL-2 tiene una mutación en el gen de la junctofilina, y en el caso de la HDL-3 se desconoce la base genética. Las expansiones de un hexanucleótido en *C9ORF72* son la causa más frecuente del síndrome de demencia frontotemporal con esclerosis lateral amiotrófica (v. cap. 26), pero se han descrito recientemente casos que se presentan con corea, distonía, temblor y rigidez como en una EH. También imitan a la EH las mutaciones en los genes de las calcificaciones idiopáticas cerebrales, en el gen de la ferritina y en el de la neuroacantocitosis.

Anatomía patológica y neuroquímica

Las principales lesiones se encuentran en la parte anterior del núcleo caudado y el putamen, y se extienden con un gradiente dorsoventral.

En fases iniciales, la degeneración es muy selectiva de las neuronas espinosas pequeñas y medianas que son gabaérgicas, contienen encefalina y se proyectan al globo pálido externo, mientras que se preservan mejor las otras poblaciones neuronales ricas en neuropéptido Y y somatostatina, que se proyectan al globo pálido interno. El resultado de estos trastornos neuroquímicos es doble; por un lado, una activación de los receptores glutamatérgicos NMDA, lo que puede ser una base patogénica de la enfermedad y, por otro, la alteración preferente de la vía indirecta eferente dopaminérgica de los ganglios de la base, lo que se correlacionaría con la corea como primer síntoma y con la eficacia de los fármacos antidopaminérgicos para su control.

En fases avanzadas, la atrofia del caudado-putamen suele ser tan grande que se aprecia macroscópicamente por la dilatación del asta frontal de los ventrículos (fig. e18.19). También existe una atrofia cortical, sobre todo frontotemporal anterior, en los casos avanzados.

En la histología se aprecian una pérdida neuronal y gliosis. En las neuronas se encuentran inclusiones intranucleares inmunorreactivas para ubiquitina y poliglutamina. Las inclusiones representan, probablemente, intentos de secuestrar las proteínas patógenas formando grandes conglomerados inocuos para la neurona. De hecho, en las zonas histológicamente más anormales suele haber menos inclusiones que en las mejor respetadas. Las inclusiones están presentes en los cerebros de individuos presintomáticos fallecidos por otro motivo. Suele haber lesiones en otras estructuras del tronco cerebral, el tálamo, el cerebelo y la SN (que pueden explicar en parte el síndrome rígido-acinético).

Clínica

Los portadores de expansiones en la zona gris deben seguirse regularmente para detectar la posible aparición de síntomas.

La edad de comienzo de los casos con expansiones en el rango patológico suele ser la cuarta o quinta década, aunque puede aparecer a cualquier edad. Es muy rara por debajo de los 2 años y por encima de los 70. El cuadro clínico se caracteriza por movimientos anormales coreicos o distónicos, faciales y de las extremidades (59% de los casos), a los que se añaden trastornos de la memoria y del comportamiento (que son síntomas de comienzo en el 29% de los casos) y, más tarde, demencia de tipo subcortical o frontal.

El 10-15% de los casos son de comienzo infantojuvenil, y en ellos aparece con más frecuencia un síndrome rígido-acinético sin corea. A veces se presenta con crisis convulsivas remediando una epilepsia mioclónica progresiva (epilepsia, ataxia y demencia). Otros datos de presentación de la variedad infantil son el deterioro del rendimiento escolar, las alteraciones de la marcha y la disfunción oral. El diagnóstico clínico en estos casos es difícil si no hay una historia familiar que indique una EH.

La variabilidad clínica de la EH es muy amplia. Los pacientes presentan alteraciones sutiles motoras o cognitivas en la fase que se denomina «presintomática» y que sería más correcto llamar «prediagnóstico clínico». Las que se consideran más precoces son: *a*) La alteración de los movimientos oculares sacádicos y el seguimiento ocular irregular; *b*) la adiadococinesia (alteración de los movimientos alternantes dorso-palma de una mano sobre la otra); *c*) los reflejos musculares vivos con el fenómeno de *hung up* (la contracción sostenida del cuádriceps al explorar el reflejo rotuliano mantiene la pierna «colgada» o elevada), y *d*) la irritabilidad y un peor resultado en pruebas como el test de Stroop son los primeros defectos en estudios neuropsicológicos.

Todos estos hallazgos casi nunca ocurren antes de los 20 años en las formas clínicas habituales, que comienzan a presentar movimientos anormales obvios alrededor de los 30 años. Es frecuente que tengan trastornos del comportamiento previos que se han atribuido a problemas psíquicos o a un temperamento nervioso. Se caracterizan por irritabilidad, frecuentes altercados sociales, problemas en el trabajo por falta de fiabilidad y constancia en las tareas, y carácter impulsivo.

En la fase de la enfermedad desarrollada, los pacientes muestran trastornos motores, cognitivos y psiquiátricos:

- **Trastornos motores.** Tienen movimientos coreicos o distónicos intensos de la cara, cuello, tronco y extremidades (vídeo 18.8). Los movimientos coreicos se aprecian durante la marcha en las extremidades, en la cara, en el cuello y el tronco. Las sacudidas del tronco y de la pelvis dan a la marcha del paciente un aire grotesco. La corea aumenta con la distracción. La impersistencia motora los incapacita para mantener la lengua sostenidamente fuera de la boca, para apretar la mano del observador sin relajar los dedos o para mantener la mirada fija en un punto sin dirigirla a cualquier estímulo que aparezca en el campo visual. La impersistencia motora de la mano explica que los pacientes dejen caer las cosas y que al caminar las piernas se les doblen. Los pacientes son torpes para los movimientos finos con los dedos de las manos.
- **Trastornos cognitivos.** Al principio no tienen fallos obvios de la memoria episódica o a largo plazo, pero sí de la atención, concentración, memoria de trabajo y funciones

ejecutivas (planificación, verificación, etc.). Más adelante, el deterioro mental se hace evidente y aparecen fallos de memoria, del juicio, de las funciones visuoespaciales y comportamientos obsesivo-compulsivos, hasta la demencia global.

- **Trastornos psiquiátricos.** Las tasas de alcoholismo y de abandono del trabajo, altercados sociales y suicidios son altas. Hasta el 25% de los pacientes intentan el suicidio en algún momento de la evolución, incluso en fases precoces. La depresión, el divorcio, la pérdida del trabajo o el aislamiento incrementan el riesgo de suicidio. Algunos pacientes pueden tener rasgos psicóticos esquizoide o paranoides y se les diagnostica de esquizofrenia, pero las alucinaciones son raras.

Algunos casos de comienzo tardío tienen un cuadro moderado tanto en lo que se refiere a la corea como al deterioro mental. En ocasiones, la corea está ausente, pasa inadvertida o se considera «senil», por lo que al paciente se le diagnostica de otro tipo de demencia; esto puede dificultar el diagnóstico correcto en sus hijos.

Con los años, los movimientos coreicos suelen disminuir de amplitud, la marcha se hace rígida de tipo parkinsoniano, empeoran las posturas distónicas, el lenguaje se hace ininteligible, aparece disfagia y la demencia es profunda, con mutismo e incontinencia.

El pronóstico es fatal en unos 15-20 años. La muerte se produce por complicaciones del encamamiento prolongado final. Los hematomas subdurales, por caídas o golpes craneales no referidos por el enfermo, son una complicación frecuente infradiagnosticada.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico es sencillo cuando la persona que consulta por la corea aporta el antecedente familiar, pero la historia familiar no siempre es positiva, por diversos motivos. El índice de abandonos del hogar por parte del progenitor enfermo es más elevado de lo normal, lo mismo que el de entregas del niño recién nacido en riesgo a una institución. No es raro que la historia del progenitor enfermo se limite a que sufrió algún trastorno neuropsiquiátrico vago o a que murió en un asilo, pero estos datos deben ser suficientes para sospechar el diagnóstico.

En la TC o en la RM se observan la atrofia de la cabeza de los núcleos caudados y la dilatación de las astas y surcos frontales (fig. 18.18). El caudado comienza a atrofiarse cuando el paciente todavía está asintomático (hasta 15 años antes), y ya está atrófico en los portadores de la mutación a la edad esperada de comienzo de la enfermedad (por el tamaño de la expansión). Un posible marcador biológico de la enfermedad es el nivel de NLP (*neurofilament light protein*) en sangre, que está elevado ya en la fase presintomática y se relaciona con el número de repeticiones. Otras técnicas de RM como la espectroscopia, la tensión de difusión o la funcional detectan anomalías en la fase presintomática de la enfermedad. En la SPECT se demuestra una hipoperfusión frontal. La PET permite observar, además, el hipometabolismo del núcleo caudado incluso en personas presintomáticas. Este hallazgo no es, sin embargo, específico, y se observa hipometabolismo del núcleo caudado en otras coreas.

El diagnóstico se confirma por el estudio genético, que también permite identificar a los portadores presintomáticos de la mutación. Este diagnóstico anticipado es motivo de controver-

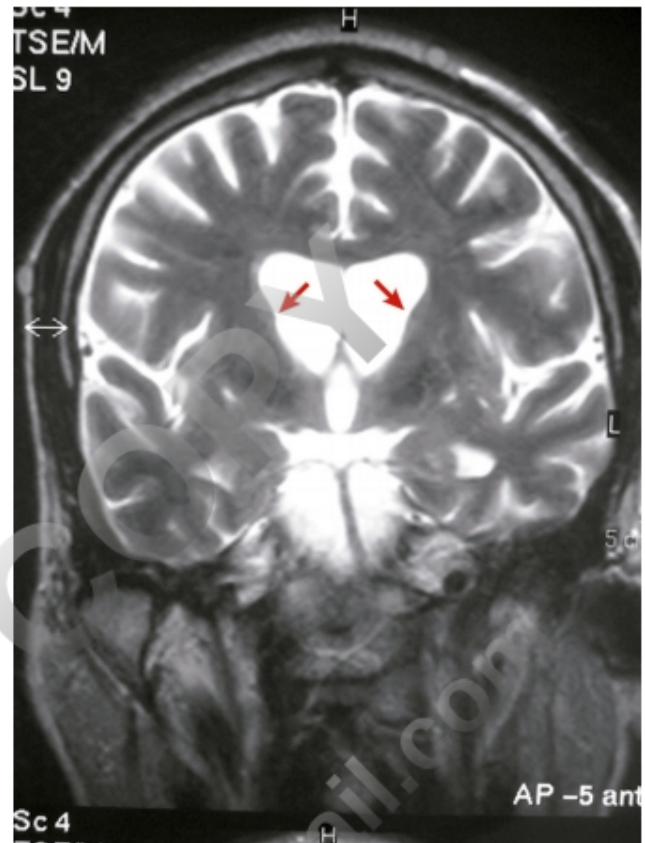


Figura 18.18 Enfermedad de Huntington. RM. Atrofia del caudado.

sia, pues se trata de sentar una sentencia en una persona joven a la que no se le ofrece ninguna posibilidad preventiva ni terapéutica de un proceso fatal (v. caps. 35 y 36), por lo que deben recibir un adecuado consejo genético y psicológico por parte de un equipo multidisciplinario. Solo un 5% de los individuos en riesgo solicitan el diagnóstico anticipado. La mayor frecuencia se da entre quienes quieren planificar su descendencia. A los portadores se les puede ofrecer un embarazo con óvulos o espermatozoides donados y, en algunos centros, un diagnóstico preimplantacional. Los programas de consejo genético y diagnóstico anticipado en la EH han demostrado ser rentables y beneficiosos para los que reciben un resultado positivo.

El diagnóstico diferencial se plantea con otras causas de corea (v. cuadro 18.8) y no reviste mayor dificultad por su diferente historia natural y por el diagnóstico positivo de laboratorio en cada caso. Las causas de corea familiar que deben descartarse son: corea familiar benigna (CFB), neuroacantocitosis, enfermedad con cuerpos de inclusión intraneuronal, degeneración dentado-rubro-pálido-luisiana y el síndrome de Lesch-Nyhan, que se exponen más adelante.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para la EH. La corea mejora con antipaminérgicos, de los que está específicamente indicada la tetrabenazina (empezando por 25 mg/día) cuando la corea interfiere en la marcha o la deglución o es muy intensa. Pero la mejoría de la corea no siempre se acompaña de una mejo-

ría funcional. La tetrabenazina induce depresión, que debe ser vigilada por el riesgo de suicidio. La tetrabenazina no es antipsicótica, por lo que si la corea se complica con psicosis hay que usar otros fármacos como olanzapina, aripiprazol o risperidona. Si el SP es relevante, se puede utilizar L-DOPA. También puede ser útil la amantadina.

Las BDZ y los antidepresivos pueden ayudar como tratamientos sintomáticos. El riesgo de suicidio, especialmente en el inicio de la sintomatología o en el momento del diagnóstico genético, es elevado y requiere medidas específicas de prevención y tratamiento. Los ISRS y algunos antiepilépticos, como el valproato o la carbamazepina se han propuesto para mejorar la irritabilidad y las ideas obsesivas. El soporte psicológico y la terapia familiar, la rehabilitación física y cognitiva, el seguimiento nutricional, etc. son ayudas esenciales. Muchos enfermos requieren, con el paso del tiempo, el ingreso en una institución especializada.

Los intentos de modificar la evolución de la enfermedad mediante el empleo de diversos fármacos (como la coenzima Q10, la creatina, el resveratrol, los ácidos ω -3, etc.) han sido infructuosos.

Otros síndromes que cursan con corea

Corea aguda

Puede deberse a diversas etiologías: *a)* lesiones vasculares, tanto un infarto (fig. 18.19) como una hemorragia que afecten al putamen y a otros puntos de los ganglios basales, e incluso en el lóbulo parietal; *b)* hiperglucemia no cetósica. Produce una hemorragia petequeal difusa en el cuerpo estriado, que le da un aspecto hiperdenso en la TC (fig. 18.20), y *c)* otras causas, como alteraciones electrolíticas (Na, Ca, Mg), hipertiroidismo o lupus eritematoso diseminado.

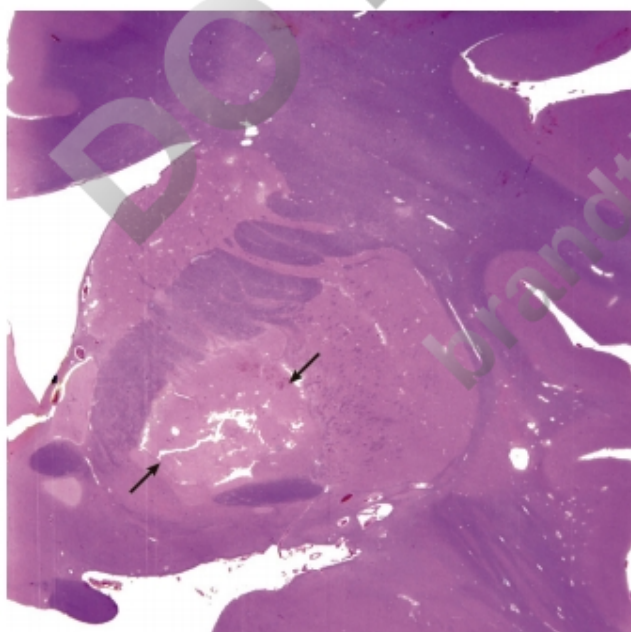


Figura 18.19 Corea aguda. Corte coronal del hemisferio cerebral. Infarto en el globo pálido (flechas).

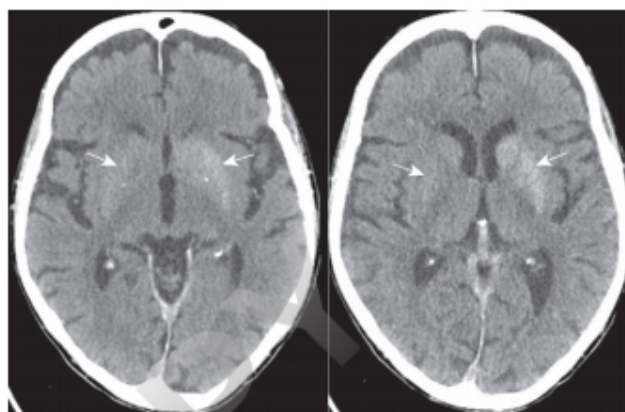


Figura 18.20 Corea aguda en la descompensación diabética hiperosmolar. TC cerebral. Hiperdensidad de ambos putámenes por pequeñas petequeas.

En las lesiones vasculares y en la hiperglucemia es más frecuente que la corea sea unilateral (hemicorea) que bilateral. La tendencia natural de las coreas agudas vasculares es a la remisión espontánea sin tratamiento, en unos 2 meses, aunque pueden persistir a largo plazo. En caso de movimientos muy intensos, se recomienda el uso de fármacos antidopaminérgicos (tetrabenazina). La corea de la hiperglucemia o de los otros trastornos metabólicos mejora con su corrección.

Corea senil

Este término inespecífico se refiere a la discinesia de tipo coreico y distribución preferente bucolingual que presentan algunas personas ancianas sin una etiología precisa (vídeo 18.9). En la RM puede haber lesiones cribosas o lacunares de los ganglios de la base, de significado causal incierto, pues son comunes en las personas de edad avanzada. La pérdida de la dentadura o la mala oclusión dentaria se han considerado un factor predisponente, pero los pacientes no mejoran si se corrige el problema dentario. De hecho, no es raro que no toleren las prótesis dentarias. Es preferible no indicar ningún tratamiento farmacológico, pues a la mayoría de los pacientes los movimientos les molestan muy poco y existe el riesgo de producir efectos secundarios. Si los movimientos son muy intensos e interfieren en el habla o la comida, se recomiendan los antidopaminérgicos menos potentes, como la sulpirida o la tiaprida, a la menor dosis posible.

Discinesia tardía

Este síndrome, generalmente coreico pero a veces también distónico, se produce por el tratamiento crónico con fármacos antidopaminérgicos (habitualmente, pero no siempre, antipsicóticos). Afecta con preferencia al territorio craneal y puede ser rebelde al tratamiento (v. cap. 29).

Corea reumática (de Sydenham)

Es la manifestación neurológica principal de la fiebre reumática. Se supone debida a una reacción inmunológica cruzada frente a determinantes antigénicos compartidos por el estreptococo del grupo A y las neuronas de los ganglios basales. Se han descrito varios autoanticuerpos (antirreceptor de dopamina, anti-GM1, antitubulina y anti-CaMKII). Se postula que este último induce

a la proteína cinasa II dependiente de calmodulina y calcio, que incrementa la TH, la cual libera dopamina, que puede explicar la corea.

Se ha sugerido que la corea de Sydenham sea parte del abanico de trastornos neuropsiquiátricos de los niños en relación con la infección por estreptococo y que incluye tics y trastornos de conducta, lo que se ha dado en denominar PANS y PANDAS (*paediatric auto-immune neuro-psychiatric disorder associated with streptococcal infection*), pero estos conceptos no se aceptan unánimemente.

La corea reumática es hoy infrecuente en los países desarrollados, pero se han descrito algunos brotes recientes. Es de presentación subaguda, más frecuente en niñas que en niños. A menudo es de predominio hemicorporal (vídeo 18.10). Los pacientes tienen, además, inestabilidad motora general y emocional, defectos de atención y alteraciones de la conducta. Las pruebas de imagen son normales. El síndrome es de buen pronóstico y, en ocasiones, autolimitado. Puede regresar con el tratamiento antibiótico o añadiendo corticoides. Rara vez se precisa añadir antidopaminérgicos (sulpirida, pimozida). Algunos pacientes pueden tener rebotes de la corea de Sydenham en la edad adulta, y se ha propuesto que esto se debe a que sufren una hipersensibilidad dopaminérgica larvada.

Neuroacantocitosis

Existen varias enfermedades que combinan la presencia de acantocitos en sangre y clínica neurológica. Unas son de herencia dominante, otras, recesivas, y se deben a diferentes alteraciones metabólicas. Se presentan por corea o por otros movimientos anormales. Además, pueden tener disfunciones frontales, síndromes obsesivos-compulsivos o psicóticos:

- **Coreoacantocitosis.** Es la variedad autosómica recesiva más común, dentro de su excepcionalidad. Se debe a mutaciones en el gen *VPS13A* de la proteína llamada *coreína* en el cromosoma 9. Las lesiones neuropatológicas son inespecíficas y se localizan en el putamen, el globo pálido y la SN (*pars reticulata*). Los pacientes tienen corea en el 100% de los casos y, además, trastornos cognitivos, parkinsonismo, crisis convulsivas, movimientos de tipo distónico o tics, paresia pseudobulbar y neuropatía periférica (la abolición de los reflejos es un dato clínico importantísimo en el diagnóstico diferencial con la EH), además de hepatomegalia. Los movimientos anormales orales pueden ser tan intensos como para producir mordeduras de los labios y de la lengua, y dificultades de alimentación. En la RM puede encontrarse una señal anormal en el putamen, cuyo metabolismo está reducido en la PET-FDG. Se encuentran eritrocitos anormales (acantocitos) en la extensión de sangre periférica, elevación de la creatinina (CK) y de las transaminasas. No existe otro tratamiento que el sintomático.
- **Síndrome de McLeod.** Se debe a mutaciones en el gen *XK* en el cromosoma X, cursa con movimientos anormales, crisis epilépticas, cardiopatía, elevación de CK y transaminasas, y trastornos neuromusculares con baja reactividad antigénica en la tipificación de los eritrocitos en el grupo sanguíneo Kell.
- **Síndromes de abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig) o hipobetalipoproteinemia.** Cursan con retinitis pigmentaria, ataxia y polineuropatía con acantocitos, pero no suelen tener otros movimientos anormales.

- **Otros trastornos.** También se encuentran acantocitos en la HDL-2, en la NIBA 1 (con déficit de *PANK-2*) y en el síndrome de acantocitosis familiar con discinesias inducidas por el ejercicio y epilepsia (FAPED, *familial acanthocytosis with paroxysmal exertion-induced dyskinesias and epilepsy*) que se debe en algunos casos a mutaciones en el gen *GLUT1*.

Enfermedad con «cuerpos de inclusión neuronal»

Es de comienzo infantil, pero también hay casos en la edad adulta. Algunos se presentan con corea, parkinsonismo, convulsiones y ataxia, por lo que entra en el diagnóstico diferencial de un amplio abanico de procesos. La principal manifestación es la demencia (v. cap. 26).

Síndrome de Lesch-Nyhan

Se transmite por herencia autosómica recesiva por mutaciones en el gen de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (*HPRT*) en Xq26-27. Esta enzima transforma las bases guanina e hipoxantina en sus respectivos nucleótidos. Cursa con corea, distonía, espasticidad, alteraciones de la marcha, trastornos de la conducta y deterioro intelectual (o retraso mental si el comienzo es muy precoz). Los pacientes tienen tendencia autoagresiva, con mutilaciones de los labios y dedos por mordeduras. La cifra de ácido úrico está muy alta, con posibilidad de depósitos tofosos y fracaso renal. El diagnóstico genético molecular permite diagnosticar variedades menores de la enfermedad, que presentan hiperuricemia, con o sin gota, sin manifestaciones neurológicas o muy leves. El tratamiento es sintomático y dietético.

Corea familiar benigna (CFB) y síndromes relacionados

Estos síndromes son heterogéneos tanto desde el punto de vista genotípico como fenotípico.

El CFB en su forma clásica es una enfermedad familiar con herencia autosómica dominante por mutaciones en el gen del factor 1 de transcripción tiroidea (*TITF-1/NKX2-1*). Los pacientes presentan hipotonía con retraso en el desarrollo, corea sola o asociada a mioclonías, ataxia y disartria. Puede haber hipotiroidismo. El curso es benigno, tiene tendencia a atenuarse con la edad y no produce demencia. Sin embargo, nuevas mutaciones en este gen han demostrado otras manifestaciones diferentes y graves, como el distrés respiratorio neonatal y la fibrosis pulmonar en el adulto.

Más tarde, se observó un síndrome similar de CFB en portadores de mutaciones puntuales en el gen *ADCY5* con transmisión dominante, las cuales pueden manifestarse por otros síndromes, que se han descrito como discinesia familiar con mioquimia facial, corea y distonía paroxísticas o no, coreoatetosis con exacerbación durante la somnolencia, la distonía-mioclonía autosómica dominante, etc.

Las mutaciones en el gen *PDE10A* con transmisión dominante producen un síndrome de corea de comienzo infantil con imágenes de hiperseñal en los ganglios basales en la RM que no se observan en los casos de transmisión recesiva aunque tengan un cuadro clínico más grave.

Enfermedad de Leigh

Descrita sobre bases clínico-patológicas como encefalomielopatía necrosante subaguda, es un síndrome heterogéneo desde el punto de vista bioquímico y genético.

Tanto las lesiones patológicas como las manifestaciones clínicas están en gran parte influidas por la edad de presentación de la enfermedad.

Etiología

La complejidad genética de este síndrome es extraordinaria, puesto que se ha descrito con mutaciones en el ADN nuclear y en el mitocondrial. Se ha propuesto un mapa que proporciona detalles de 89 genes que lo producen (v. vmh.uni.lu/#leighmap). Se debe a numerosos defectos congénitos del metabolismo de la piruvato deshidrogenasa, del transporte de tiamina y de la cadena respiratoria.

De acuerdo con esta heterogeneidad etiopatogénica, lo es también la transmisión hereditaria, que puede ser recesiva, dominante o materna.

Anatomía patológica

Las lesiones son similares a las de la encefalopatía de Wernicke por defecto de tiamina, probablemente porque la tiamina es un cofactor de la subunidad E1 de la piruvato deshidrogenasa.

Las lesiones de la sustancia blanca pueden ser desde mínimas hasta grandes cavidades con apariencia de una leucodis-

trofia. Las lesiones de los núcleos grises, paredes del tercer ventrículo y tronco cerebral son áreas de necrosis del parénquima con prominencia de las paredes vasculares de los capilares y con relativo respeto de los somas neuronales en el interior de las áreas necróticas.

Clínica

El comienzo de la enfermedad es variado, desde infantil a otros más tardíos juveniles o incluso adultos. En los casos precoces, el síndrome incluye alteraciones del crecimiento, vómitos, dificultades de alimentación, episodios de acidosis láctica y trastornos respiratorios o autonómicos, convulsiones y retraso mental.

En los jóvenes y adultos, los síntomas y signos orientan a: a) lesiones de los ganglios basales, corea, distonía o síndrome rígido-acinético; b) lesiones corticales, crisis convulsivas, episodios pseudoictales y deterioro mental, y c) una lesión del tegmento del tronco cerebral con oftalmoplejía y trastornos de conciencia. La sintomatología puede ser fluctuante, con episodios agudos regresivos y temporadas de estabilización.

Diagnóstico

La TC, y aún mejor la RM, detectan las lesiones en la topografía característica (fig. 18.21), los ganglios de la base, el tegmento del tronco, el núcleo rojo y el núcleo dentado. Hay que tener en cuenta que en algunos casos hay lesiones desmielinizantes extensas o focales, siempre simétricas. El lactato y el piruvato

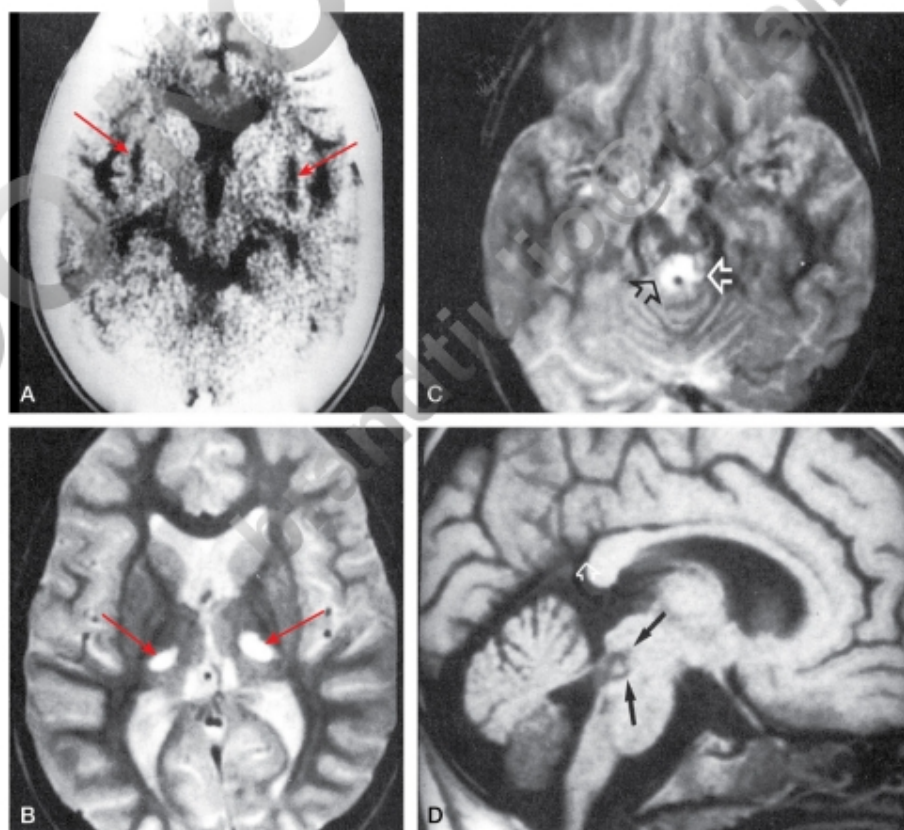


Figura 18.21 Enfermedad de Leigh familiar. A. TC. Lesiones hipodensas en los ganglios basales. B-D. RM. Lesiones talámicas y del tegmento mesencefálico.

están moderadamente elevados en la sangre y el LCR. El análisis genético en sangre y músculo puede demostrar las posibles mutaciones puntuales o deleciones. No se encuentran fibras «rojo-rotas» en el músculo.

Tratamiento

El tratamiento es, en gran parte, sintomático. En casos graves o en los episodios agudos es necesario revertir la acidosis láctica con terapia alcalina e incluso diálisis. Se recomienda la administración de dosis altas de tiamina con una dieta rica en grasas y baja en hidratos de carbono. También se aconsejan la carnitina, la biotina, las vitaminas del complejo B y los cofactores de la coenzima Q10. La eficacia de los tratamientos mejorará cuando se orienten más específicamente a los diferentes defectos metabólicos.

Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana

La atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana (ADRPL) es más frecuente en Japón y muy rara en otros países. Se debe a una mutación dinámica en el gen de la atrofina en el cromosoma 12p, con expansión de un trinucleótido CAG. La atrofina es una proteína ubicua en todo el SNC, pero la degeneración neuronal es selectiva de dos sistemas anatómicos: el sistema del núcleo dentado-núcleo rojo y el del globo pálido externo-núcleo subtalámico de Luys.

Produce un síndrome abigarrado de corea, atetosis, mioclonías, ataxia y otros movimientos anormales de evolución progresiva, y se asocia con demencia. Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las epilepsias mioclónicas progresivas. La mayoría de los casos comienzan en la juventud, pero pueden ser de inicio tardío. En los niños, pueden predominar las crisis convulsivas, a veces bajo la forma de ausencias mioclónicas.

Los exámenes complementarios son inespecíficos, por lo que el diagnóstico se basa en el análisis genético. No hay tratamiento más que el sintomático de las mioclonías o de las crisis convulsivas.

Síndromes distónicos

La nueva definición propuesta para la distonía como fenómeno clínico es «un movimiento anormal que se caracteriza por contracciones musculares sostenidas o intermitentes que causan posturas y movimientos repetidos anormales, a menudo ambos». Los movimientos distónicos suelen seguir un patrón torsional que puede ser tembloroso. La distonía a menudo se desencadena o empeora con el movimiento voluntario. Se acompaña de contracciones involuntarias en otros músculos no implicados primariamente en la distonía (*overflow*) y de «distonía en espejo» (la distonía se agrava con la activación del mismo grupo muscular contralateral). Algunas distonías como el blefaroespasma o la distonía laríngea no producen posturas anormales.

Etiología

Las distonías pueden ser hereditarias, adquiridas o idiopáticas (esporádicas o familiares). En las distonías adquiridas, las pruebas de neuroimagen convencional pueden detectar lesiones en los ganglios basales, bien por tóxicos, anoxia perinatal, patología vascular cerebral, etc. (fig. 18.22).

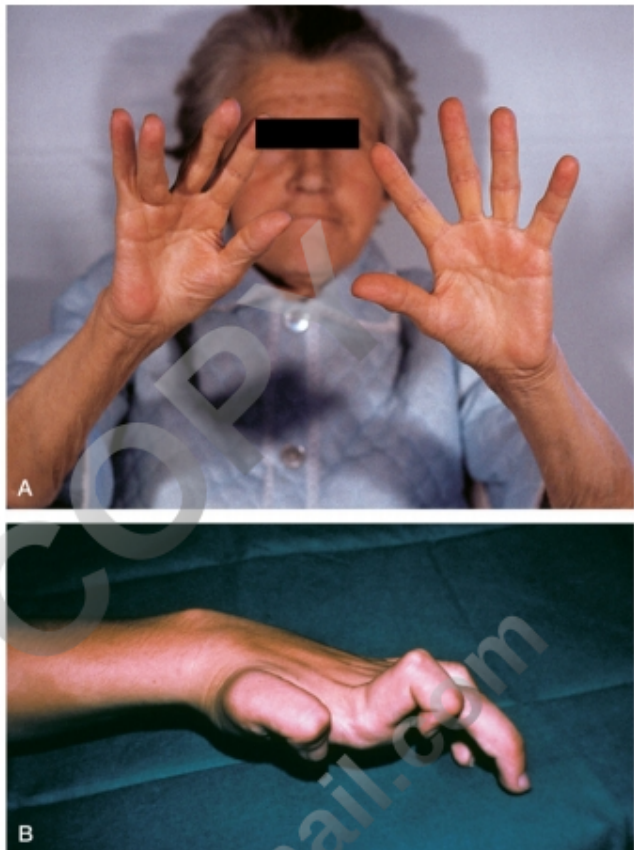


Figura 18.22 Distonías focales de la mano. A. Infarto talámico. B. Glioma de los ganglios basales.

Fisiopatología

No se conoce con exactitud. Una gran parte de las distonías se deben a lesiones en los ganglios basales, pero se han descrito con lesiones a cualquier nivel del SNC y del sistema nervioso periférico (SNP). Por ello se considera la distonía como una disfunción de los circuitos sensitivomotores reguladores del movimiento, más que como la consecuencia de una lesión focal precisa del SNC.

La relación entre algunas distonías con gestos «profesionales» exigentes (escritura, teclados, instrumentos musicales, etc.) sugiere una alteración funcional de los circuitos sensitivomotores por cambios en su excitación/inhibición. La distonía tiene dos anomalías fisiopatológicas básicas: una reducción de los mecanismos inhibidores a múltiples niveles del sistema sensitivomotor (defecto de inhibición) y una plasticidad incrementada de las conexiones del sistema sensitivomotor en los niveles del tronco y la médula. La inhibición motora cortical anormal está presente tanto en la distonía orgánica como en la psicógena, mientras que la plasticidad está solo incrementada en los pacientes con distonía orgánica. En los pacientes portadores de la mutación *DYT 1*, la PET-FDG detecta un patrón metabólico anormalmente elevado en el núcleo lenticular, el área motora suplementaria y el cerebelo, tanto si manifiestan la enfermedad como si permanecen asintomáticos (penetrancia incompleta).

La observación de que la distonía se deba a estos trastornos de inhibición y plasticidad abre la puerta a la posibilidad de un tratamiento rehabilitador o neuromodulador.

Clasificación y clínica

Un grupo de expertos ha propuesto clasificar las distonías en dos ejes: las manifestaciones clínicas y la etiología (cuadro 18.9). Esta nueva clasificación propone eliminar términos como distonía primaria o de causa heredodegenerativa.

Distribución corporal

La distribución tiene un gran interés clínico. La orientación de diagnóstico y tratamiento es completamente diferente para una distonía focal que para otra generalizada. Las distonías pueden evolucionar con el tiempo y cambiar su distribución:

- **Distonías focales.** Son aquellas que afectan a una sola parte del cuerpo. Son los calambres profesionales de una mano, el tortícolis o distonía cervical, la distonía del pie, las crisis oculógiras, el blefaroespasma, la distonía oromandibulolingüofaríngea y la disfonía espasmódica (distonía laríngea).
- **Distonías segmentarias.** Cuando afectan a dos o más partes contiguas del cuerpo. Por ejemplo, la distonía craneocervical o síndrome de Meige, que cursa con blefaroespasma y distonía facial oromandibular, lingual, faríngea y laríngea, y a menudo se acompaña de tortícolis. Otras categorías incluyen la distonía de ambos brazos con afectación de la musculatura axial o craneal o sin ella), axial (cuello y tronco con músculos craneales o sin ellos) y crural (una pierna más el tronco o ambas piernas).
- **Distonía multifocal.** Cuando se implican dos o más partes no contiguas, como, por ejemplo, en el tortícolis y la distonía de una pierna.
- **Distonía generalizada.** Afecta al tronco y al menos a otros dos sitios. Se distingue la distonía generalizada con afectación de las piernas o sin ella.
- **Hemidistonía.** Cuando afecta a la mitad del cuerpo. Indica una lesión estructural del hemisferio cerebral contralateral. La más frecuente es la que se observa en personas afectadas de hemiplejía infantil. En niños con lesiones perinatales, la distonía puede aparecer retardadamente en la adolescencia.

Patrón temporal

Las distonías pueden ser estáticas o progresivas. Las distonías se pueden modificar por muchos factores:

- En general son sensibles a la postura o el movimiento. Pueden agravarse por factores inespecíficos, como el cansancio o el estrés, o bien aliviarse por maniobras muy específicas como los gestos antagonistas o trucos sensitivos que usan los pacientes para contrarrestar un tortícolis.
- Algunos movimientos distónicos están presentes en reposo y puede haber posturas distónicas fijas.
- Existen distonías específicas de una acción; por ejemplo, el calambre del escribiente.
- Ciertos movimientos distónicos son tan súbitos que se denominan paroxísticos. Si se desencadenan por un movimiento, se afirma que son cinesiogénicos. El movimiento que desencadena esas distonías no es específico.

CUADRO 18.9 Clasificación de los síndromes distónicos

Características clínicas

Características clínicas de la distonía

Edad al comienzo:

- Infancia (nacimiento-2 años)
- Niñez (3-12 años)
- Adolescencia (13-20 años)
- Adulto joven (21-40 años)
- Adulto tardío (> 40 años)

Distribución corporal:

- Focal
- Segmentaria
- Multifocal
- Generalizada (con o sin afectación de la pierna)
- Hemidistonía

Patrón temporal:

- Curso de la enfermedad (estática o progresiva)
- Variabilidad (persistente, específica de una acción, diurna o paroxística)

Hechos asociados

Distonía aislada o combinada con otro movimiento anormal:

- Aislada
- Combinada

Asociación con otras manifestaciones neurológicas o sistémicas

Etiología

Patología del sistema nervioso

Evidencia de degeneración

Evidencia de una lesión (a menudo estática)

Sin evidencia de degeneración ni de lesión

Hereditaria, adquirida o idiopática

Hereditaria:

- Autosómica dominante
- Autosómica recesiva
- Recesiva ligada al cromosoma X
- Mitocondrial

Adquirida:

- Lesión perinatal
- Infección
- Drogas
- Tóxicos
- Vasculares
- Neoplásica
- Traumatismo
- Psicógena

Idiopática:

- Esporádica
- Familiar

- Algunas distonías fluctúan durante el día y pueden tener horarios preferentes.
- La intensidad de la distonía se modifica en diversas circunstancias: se puede agravar al andar, hablar, cambiar de posición, intentar resistir el impulso distónico, la

fatiga o el estrés. Otras veces, los pacientes encuentran «trucos sensoriales» o «gestos antagonistas» que les son útiles para controlarse, como rozarse la mejilla o poner la mano en el mentón o en la nuca para superar un tortícolis espasmódico. Los movimientos distónicos suelen cesar con el sueño (está conservada la atonía durante el REM), aunque algunas posturas distónicas pueden persistir.

Síndromes distónicos

Los síndromes distónicos son heterogéneos por la clínica y por la base etiológica. Se conocen al menos 25 *loci* que se denominan DYT (tabla e18.6) en algunos de los cuales se han encontrado mutaciones monogénicas. Los síndromes distónicos hereditarios se pueden subclasificar en función de la herencia (dominante, recesiva, ligada al X) y en función de la clínica.

Distonías aisladas generalizadas de comienzo precoz

De ellas, las principales son las que se detallan a continuación.

DYT 1. Distonía generalizada idiopática o distonía idiopática de torsión

Etiología

Es rara en la población general, pero es la variedad más grave y frecuente entre los judíos askenazíes. El gen *DYT 1* codifica una proteína denominada Tor1A. Se trata de una proteína AAA+ (ATPasas con varias actividades celulares) cuyos efectos patógenos se conocen mal, aunque la PET demuestra una reducción de los receptores D2 en el núcleo caudado y estriado ventral.

Es de herencia autosómica dominante, pero con penetrancia incompleta (alrededor del 30%), por lo que las mutaciones pueden estar presentes en pacientes aparentemente esporádicos. Se observa clínicamente un continuo entre cuadros clínicos incompletos de distonías focales o segmentarias y distonías generalizadas en la misma familia. Si un portador permanece asintomático pasados los 20 años, lo probable es que no llegue nunca a manifestar la enfermedad. Esto sugiere que la ventana para la susceptibilidad a sufrir la enfermedad va relacionada con una etapa de la vida en la que la función de Tor1A es esencial para el desarrollo del SNC.

Anatomía patológica

No hay lesiones degenerativas en el cerebro, salvo inclusiones perinucleares positivas para ubiquitina, Tor1A y lamin A/C, además de un transportador vesicular de monoaminas en la formación reticular mesencefálica, la sustancia gris periacueductal, el núcleo cuneiforme y el núcleo pedunculopontino.

Clínica

Suele tener un comienzo juvenil o infantil (promedio de 12 años) y rara vez en la edad adulta con un fenotipo más leve. Empieza por torsión de una pierna y de la pelvis o de un brazo. La distonía de la pierna se provoca al principio durante la marcha. Se pueden producir fenómenos aparentemente paradójicos, como que el paciente pueda correr pero no andar, o caminar hacia atrás y no hacia delante, que confundan con un trastorno psicógeno. La distonía se va extendiendo por la pelvis y el tronco, y en pocos años se generaliza, produce posturas fijas abigarradas e invalida al paciente. En los casos típicos no se suele afectar el territorio cefálico, pero en casos raros, el comienzo es cervical (el 3,3%) o laríngeo (el 2,2%), y esto ocurre más a menudo cuando el inicio es más tardío.

El examen neurológico es completamente normal salvo por la distonía. Cualquier otra anomalía en la exploración debe hacer sospechar otra causa.

Diagnóstico

El diagnóstico es inmediato cuando existe una historia familiar positiva y se puede confirmar por análisis genético. Las demás pruebas bioquímicas o de imagen deben ser negativas.

Tratamiento

El tratamiento sintomático más eficaz suelen ser los anticolinérgicos, de los que los pacientes alcanzan a tolerar dosis altas, necesarias para producirles algún alivio. Han demostrado una eficacia relativa las BDZ, el baclofeno, la tetrabenazina y la clozapina, que algunos autores recomiendan combinar cuando la respuesta a uno de ellos es mala. También está indicada la toxina botulínica, pero no es aplicable más que selectivamente en algunos músculos. En casos graves y sin respuesta a los fármacos, se debe indicar la ECP en el globo pálido, que da buenos resultados paliativos.

DYT 6

Se debe a mutaciones en el gen *THAP1* y es la segunda más frecuente, con una penetrancia del 60%, por lo que se han encontrado mutaciones en pacientes con distonía focal, de comienzo tardío y sin historia familiar. Produce, típicamente, una distonía de torsión generalizada muy similar a DYT 1, pero con un comienzo inverso, que afecta en primer lugar al territorio craneal y se extiende hacia el cuello y los brazos, pero raramente a las piernas, aunque se han descrito casos generalizados.

Otras variedades de distonía hereditaria aislada se deben a mutaciones en otros genes (*ANO3*, *GNAL*, *CIZ1*, *TUBB4A*) y están resumidas en la tabla e18.6.

Distonía-parkinsonismo

La asociación de distonía y parkinsonismo se observa con bases genéticas muy heterogéneas y algunas ya se han comentado en el apartado de los parkinsonismos recesivos (*PARK 2*, *PINK 1*, *DJ-1*) en el de los síndromes con acumulación de hierro, la EW, las calcificaciones cerebrales familiares, etc. (v. cuadro e18.1). Dentro de los DYT están los siguientes.

DYT 3 (Lubag)

Es un síndrome muy raro, descrito en nativos filipinos. Se hereda por una mutación en un gen de transcripción múltiple (*SMT Dyt 3*) en el cromosoma X, y cursa con parkinsonismo y distonía. Es la única distonía hereditaria en la que se han descrito lesiones histológicas (pérdida neuronal, gliosis) en el caudado-putamen.

DYT 5a y DYT 5b

Estas variedades producen un síndrome de distonía sensible a la L-DOPA.

Etiología y patogenia

DYT 5a

Es autosómica dominante y se debe a mutaciones puntuales y deleciones en el gen que codifica la enzima GTP ciclohidroxilasa I (*GCH 1*) en el cromosoma 14. Las deleciones múltiples en el mismo gen producen otra variedad similar (DYT 14).

DYT 5b

Es autosómica recesiva por mutaciones en el gen de TH. Además, se han descrito mutaciones en otros genes implicados en el metabolismo de la BH4 y en la síntesis de TH, como son *SPR* (sepiapterina reductasa) y *PTS*, *PCBD* y *QDPR*.

La GCH I cataliza la primera reacción, y la SPR, la segunda para la transformación de GTP (guanosina trifosfato) en tetrahidrobiopterina, la cual es cofactor para la TH, que a su vez es la enzima limitante para la síntesis de DA (fig. e18.20; v. fig. 18.2B). Por tanto, los pacientes con esas mutaciones presentan un déficit en la síntesis de dopamina sin una lesión estructural de las neuronas nigricas. Hay una disminución de ácido homovanílico, tetrahidrobiopterina y neopterinina en el LCR, pero la PET con fluorodopa es normal, puesto que la vía nigroestriada está preservada. Esto ayuda a diferenciarlas de cualquier parkinsonismo juvenil con lesiones nigroestriadas.

El test de sobrecarga con fenilalanina sirve para diferenciar el déficit de GCH 1 y el de TH. En el déficit de GCH 1 no se metaboliza la fenilalanina, que permanecerá elevada en sangre. En pacientes con mutación del gen de la TH, la fenilalanina se metaboliza normalmente y se produce su aclaramiento plasmático.

Anatomía patológica

No se conocen lesiones histológicas en el sistema nigroestriado, pero las neuronas de la SN están hipomelanizadas.

Clínica y tratamiento

El cuadro clínico es algo diferente según la mutación asiente en el gen *GCH 1*, en el gen de *TH* o en el de *SPR*.

En la variedad debida a mutaciones en el gen *GCH 1* hay una gran variabilidad de expresión fenotípica. La penetrancia es incompleta. Los padres y otros familiares de un niño afectado pueden estar asintomáticos o presentar un SP-distónico leve en edades avanzadas de la vida, que puede confundirse con la EP ordinaria. Se han descrito fenocopias en algunas familias (clínica similar en pacientes sin la mutación).

La forma clásica comienza antes de los 10 años por distonía de las piernas. Algunos casos se toman por parálisis infantil distónica si comienzan muy precozmente. La distonía se generaliza de manera progresiva. La intensidad de la distonía puede ser variable a lo largo del día (empeora por la tarde). Se asocia con temblor y signos parkinsonianos. Los reflejos son vivos. La PET revela un incremento metabólico en algunas áreas (mesencéfalo, cerebelo, caudado, área motora suplementaria) y reducción en otras (corteza motora, premotora, prefrontal ventral y temporal media). Los pacientes no tratados pueden llegar a estar incapacitados en silla de ruedas. Son excepcionalmente sensibles a los neurolepticos, que pueden producirles síndrome maligno y catatonía. La respuesta a dosis mínimas de L-DOPA revierte los síntomas de manera espectacular y duradera, sin las fluctuaciones habituales observadas en la EP idiopática.

En pacientes que comienzan la enfermedad más tarde se han descrito síndromes depresivos, síndromes obsesivo-compulsivos y alteraciones del sueño (insomnio, pesadillas y somnolencia diurna) que mejoran con inhibidores de la recaptación de serotonina y L-DOPA.

De la variedad debida a mutaciones en el gen *TH* se han descrito menos casos porque el déficit total de esta enzima es, probablemente, incompatible con la vida, y solo sobreviven los casos con déficit parcial. La variabilidad fenotípica es importante y se relaciona con la actividad enzimática residual.

Los heterocigóticos pueden tener rigidez con el ejercicio (que también responde a la L-DOPA). Los casos típicos presentan una distonía generalizada asociada con parkinsonismo, que comienza en el primer año de vida y mejora con la L-DOPA, pero con el paso del tiempo algunos sufren efectos secundarios de la L-DOPA (como ataques de pánico), pérdida de eficacia del fármaco y el desarrollo progresivo de distonía y deterioro cognitivo. Otros casos tienen una encefalopatía compleja con parkinsonismo, distonía, mioclonías, oftalmoparesia, crisis de irritabilidad y letargia, disautonomía e hipertermia, de comienzo aún más precoz y con mala respuesta a la L-DOPA.

Los pacientes con mutaciones en *SPR* tienen cuadros clínicos más complejos con parkinsonismo, crisis oculogiras y retraso mental.

DYT 12. Distonía-parkinsonismo de inicio rápido

Se hereda con carácter autosómico dominante. Es genéticamente heterogénea, con casos debidos a mutaciones en el gen de la subunidad α -3 de la ATPasa Na/K (*ATP1A3*) y otros que no se deben a dicha causa. La mutación puede estar presente en pacientes sin historia familiar. Algunos pacientes identifican un desencadenante de la enfermedad. Los síntomas se presentan de manera casi súbita (en horas o días) en la adolescencia/juventud y son poco progresivos o se estabilizan. Afectan sobre todo al territorio orofacial, además de disartria, disfagia y SP con escaso temblor al comienzo. El ácido homovanílico está disminuido en el LCR. No hay lesiones neuropatológicas. La PET confirma la normalidad de los RD estriadales. Responde mal a L-DOPA. En algunos casos se producen agravamientos bruscos tardíos.

DYT 16

Se debe a mutaciones en el gen *PRKRA* y se transmite por herencia autosómica recesiva. Es de comienzo precoz y no responde al tratamiento.

Distonía mioclónica

Este síndrome es genéticamente heterogéneo y ya se conocen al menos tres genes.

El más frecuente es el gen *SGCE* que codifica la proteína épsilon-sarcoglicano. Por un fenómeno de *imprinting* materno, los pacientes reciben un alelo mutado no funcional del padre, aunque hay pocos casos que lo han recibido de la madre. Presentan movimientos distónicos rápidos y breves que afectan sobre todo al cuello y los brazos, que a veces mejoran con alcohol y con fármacos gabaérgicos. Los pacientes son propensos a alteraciones psiquiátricas de tipo obsesivo-compulsivo con tendencia a la drogadicción, por lo que el tratamiento es problemático.

Las mutaciones en el gen *KCTD17* producen un síndrome que comienza entre los 5 y los 25 años por mioclonías de los brazos y de la cabeza, y se van añadiendo movimientos distónicos a lo largo de la vida.

En algunas familias con mutaciones en *ADCY5* (v. «Corea familiar benigna y síndromes relacionados») se observan casos con distonía mioclónica.

Distonías o discinesias paroxísticas

Se caracterizan por episodios de movimientos distónicos agudos transitorios. Puede haber otras anomalías neurológicas asociadas. La complejidad genética conocida es extraordinaria. Desde el punto de vista patogénico, las mutaciones alteran la liberación de neurotransmisores bien porque dan lugar a

canalopatías, porque alteran la liberación sináptica o por alterar el transporte, por ejemplo, de glucosa (transportopatías).

Se diferencian tres síndromes: *a*) discinesias paroxísticas cinesigénicas (PKD, *paroxysmal kinesigenic dyskinesia*); *b*) discinesias paroxísticas no cinesigénicas (PNKD, *paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia*), y *c*) discinesia paroxística inducida por el ejercicio (PED, *paroxysmal exercise-induced dyskinesia*).

Discinesias paroxísticas cinesigénicas

En esta variedad, los movimientos anormales se desencadenan por el ejercicio brusco o el sobresalto. Los ataques son breves, de menos de 1 min, y se pueden repetir varios en el mismo día. Su frecuencia disminuye con la edad. Las mutaciones en el gen *PRRT2* son las más frecuentes (40-90%) y pueden expresarse con otros fenotipos que incluyen ataxia episódica, convulsiones infantiles con coreoatetosis, convulsiones infantiles familiares benignas y migraña. Los pacientes mejoran con fármacos antiepilépticos.

Discinesias paroxísticas no cinesigénicas

La edad de comienzo suele ser anterior a los 18 años. Los ataques de movimientos coreodistónicos ocurren en reposo y duran desde segundos a horas. Pueden ser pluricuotidianos o muy espaciados. Las crisis las precipitan el alcohol, el estrés, la cafeína, la nicotina, la fatiga, la ansiedad y el ayuno. El paciente puede tener síntomas premonitorios, como parestesias o tensión muscular, y el sueño puede abortar un ataque. La mutación más frecuente es en el gen *MR-1*, que no asocia epilepsia, pero sí migraña. La eficacia de los fármacos antiepilépticos es baja para prevenir las crisis. Otras mutaciones en el gen *KNCMA1* se asocian a epilepsia generalizada.

Discinesia paroxística inducida por el ejercicio

Los ataques típicos son de coreoatetosis, que afectan sobre todo a las piernas y las induce el ejercicio prolongado. Las mutaciones patogénicas ocurren en el gen *SLCA2A1*, que codifica la proteína GLUT1, transportadora de la glucosa en la BHE. Esta mutación produce crisis epilépticas, en particular ausencias, que pueden concurrir con la PED en el mismo individuo o en la misma familia. En casos extremos, el niño tiene una encefalopatía grave, precoz, con epilepsia rebelde, retraso psicomotor, espasticidad y microcefalia. El diagnóstico se facilita por el hallazgo de una glucorraquia reducida y tiene mucha importancia porque el tratamiento eficaz es específico con dieta cetogena.

Distonía aislada focal o segmentaria de comienzo en el adulto

Etiología

Son de aparición esporádica del adulto, pero algunos casos son familiares e incluso se han encontrado mutaciones en varios genes (v. tabla e18.3).

Su capacidad de progresión se limita a los músculos vecinos del primer grupo distónico y nunca se generalizan. Rara vez, algunos de estos casos esporádicos mejoran de forma espontánea; los movimientos regresan durante meses o años y pueden reaparecer después.

Cuadro clínico

Blefaroespasmos y síndrome de Meige

Se suele iniciar como un simple parpadeo exagerado, y muchos pacientes consultan repetidamente al oftalmólogo por una sensación de arenillas o escozor en los ojos. El parpadeo cló-

nico progresa hasta hacerse tónico y cerrar completamente los párpados del paciente, sobre todo con la luz brillante, al ver la televisión, al salir a la calle o al atravesar el paso de peatones. Los pacientes están seriamente incapacitados para el trabajo y las actividades de la vida diaria, pues en muchos momentos están funcionalmente ciegos. El cierre forzado de los párpados puede coexistir o no con la contracción aislada de la porción pretarsal del orbicular o con la inhibición del elevador del párpado («apraxia de los párpados») (v. cap. 6). Buscan trucos para aliviar el blefaroespasmos, sobre todo tocando en algunos puntos de los párpados o de la piel periocular. Llevar gafas oscuras les alivia.

Los movimientos distónicos del orbicular de los párpados se extienden a otros territorios musculares de la cara y boca, y es lo que se denomina *distonía craneal*. La distonía oromandibular afecta a la lengua, los labios y la mandíbula. Produce movimientos continuos de la lengua dentro y fuera de la boca, así como gestos con los labios y abertura o cierre prolongado de la mandíbula, a veces con desviaciones laterales. Esta distonía empeora claramente cuando el paciente intenta hablar, comer o beber, por lo que puede interferir muy seriamente en su calidad de vida.

Distonía cervical. Tortícolis

Al principio el movimiento es intermitente o clónico y luego tiene un predominio tónico, frecuentemente combinado con temblor, sea en flexión (*antecolli*), en extensión (*retrocolli*) o más a menudo con rotación (*tortícolis*). Los enfermos descubren gestos «antagonistas» que les alivian el tortícolis, como rozarse la mejilla, apoyar el puño en el mentón, ponerse la mano en la nuca o apoyar esta contra el respaldo del asiento. La asimetría de la distonía hace que algunos músculos, por ejemplo el esternocleidomastoideo, puedan sufrir una hipertrofia. En esta distonía se pueden producir lesiones osteoartroclíticas de la columna cervical y complicaciones secundarias (radiculomielopatía compresiva).

Distonía laríngea

La más frecuente es la disfonía espasmódica, en la que las cuerdas vocales quedan en aducción. Se manifiesta por una voz peculiar de tono alto-piante y al mismo tiempo ronco, oscilante en su volumen, como si al paciente se le estuviera «estrangulando» cuando habla. De un momento a otro, la voz puede recuperar su tono normal y en algunas palabras el paciente habla sin esfuerzo. Se puede asociar a temblor laríngeo.

Distonías de las extremidades

Las más frecuentes son los calambres o distonías profesionales. Se han descrito en más de 20 gestos profesionales, de los que el más frecuente es el de la escritura. Todos ellos se observan en personas sometidas a la repetición de patrones motores muy precisos, como tocar un instrumento musical, pulsar un teclado o un transmisor telegráfico o jugar al golf. Este desencadenamiento selectivo los aproxima a los temblores asociados a las mismas tareas específicas.

El calambre del escribiente se ha relacionado con una ocupación que requiera escribir a mano muchas horas al día y un incremento brusco de esa exigencia en el año previo al desarrollo de los síntomas. Suele comenzar como simple cansancio muscular o una sensación de agarrotamiento en el antebrazo cuando se lleva un rato escribiendo. Más tarde aparece la postura anormal en cuanto el paciente coge el lápiz o lleva

escritas solo unas palabras. En esos momentos, el esfuerzo muscular sobre el lápiz produce dolor y le obliga a parar. En casos avanzados, el paciente casi no puede sostener el lápiz porque, paradójicamente, mientras que los músculos del antebrazo y de los otros dedos los flexionan y pronan la muñeca, los que deben sostener el lápiz (índice y pulgar) se activan en sentido contrario y no sujetan el lápiz, por lo que, aunque lo intente, el sujeto no consigue ni siquiera trazar unas letras. Algunos pacientes descubren trucos o posturas en las que mejora la escritura, por ejemplo con suplementos gruesos para coger el lápiz o escribiendo en un atril o de pie sobre un encerado o panel. Algunos aprenden a escribir con la otra mano, pero no es raro que esta se vea afectada más adelante por el mismo trastorno.

En el momento actual hay argumentos a favor y en contra de considerar las distonías focales como entidades separadas o agruparlas en un único proceso patológico.

Distonía psicógena

Algunos autores prefieren denominarla distonía funcional para evitar connotaciones patogénicas. Este diagnóstico es un desafío y es prudente dejar que lo haga un experto. No debe llevarse a cabo solo por exclusión de una causa orgánica demostrable, puesto que esto ocurre en la mayoría de las distonías (las idiopáticas). Hay que tener en cuenta que se puede asociar una verdadera distonía con otros movimientos psicógenos.

Menos del 5% de las distonías son psicógenas. Los pacientes tienen a menudo, como en otros trastornos funcionales, una historia de abusos o abandonos en la infancia y mayores niveles de acontecimientos traumáticos, depresión y ansiedad. Se debe sospechar cuando: *a)* comienza casi bruscamente y en poco tiempo alcanza el máximo; *b)* pronto existen posturas fijas incluso en reposo, y *c)* se asocian otros trastornos claramente psicógenos, como trastornos sensitivos o parálisis incongruentes, crisis de inconsciencia o movimientos abigarrados, pero no verdaderamente distónicos.

Distonías aguda y tardía por fármacos

Distonía aguda

Es un efecto secundario de los fármacos antidopaminérgicos. Es idiosincrásica y no se relaciona con la potencia antidopaminérgica del fármaco, sino que aparece en personas hipersensibles, incluso con fármacos antidopaminérgicos débiles como los antieméticos o antivertiginosos. Son muy sensibles las mujeres jóvenes embarazadas que reciben metoclopramida para la hiperémesis gravídica.

Dan lugar a blefaroespasmos, crisis oculóginas, prótrusiones de la lengua, tortícolis y otros movimientos anormales. Algunos de estos cuadros han puesto en peligro la vida de los enfermos por interferir en la respiración. Desaparecen con un anticolinérgico o antihistamínico y también con una BZD por vía parenteral.

Distonía tardía

Aparece en pacientes tratados con neurolepticos-antipsicóticos. Lo más frecuente es que los neurolepticos induzcan movimientos de tipo coreico (discinesia tardía), pero ocasionalmente son de tipo distónico (distonía tardía) (vídeo 18.11); la discinesia tardía coreica predomina en las mujeres de edad avanzada, mientras que la distonía tardía predomina en hombres jóvenes. En pocos casos estos síndromes tienden a la mejoría espontánea

con el paso del tiempo, y en la mayoría constituyen un cuadro incapacitante y rebelde al tratamiento. En las distonías tardías graves se ha comenzado a utilizar la ECP como tratamiento.

Tratamiento

Las distonías focales como el blefaroespasmos, el tortícolis o la disfonía espasmódica pueden aliviarse transitoriamente con inyecciones de toxina botulínica en los músculos afectados. Las infiltraciones pueden repetirse según se necesite (habitualmente no antes de 3 meses). Este tratamiento carece de efectos secundarios importantes inmediatos, pero es razonable sospechar que pueda haber efectos secundarios a largo plazo, pues la toxina botulínica es miotóxica. Además, un porcentaje aún mal conocido de los pacientes, quizá el 8%, desarrollan anticuerpos frente a la toxina y resistencia a su efecto. En estos casos, el paciente puede responder a otro tipo de toxina (pasando del tipo A al B).

Para las distonías relacionadas con un gesto como el calambre del escribiente, se han diseñado pequeños suplementos manuales o soportes que ayudan a algunos pacientes.

En todo paciente que empieza a mostrar un síndrome distónico generalizado en la infancia es conveniente ensayar dosis pequeñas de L-DOPA a fin de descartar una distonía sensible a ella.

En los casos de hemidistonías o distonías generalizadas leves, son útiles los relajantes musculares derivados del diazepam, los anticolinérgicos a altas dosis o los gabaérgicos como el baclofeno. En los casos más graves se emplean diversas combinaciones de fármacos, y en los que son resistentes a todos, puede considerarse el baclofeno intratecal. Los niños suelen tolerar dosis más altas de los anticolinérgicos que los adultos.

Las técnicas quirúrgicas estereotáxicas se reservan para las distonías rebeldes al tratamiento farmacológico, dolorosas, muy intensas o incapacitantes. La estimulación palidal bilateral es efectiva en el tratamiento de la distonía de torsión generalizada, en especial en los portadores de la mutación *DYT 1* cuando predomina el componente fásico de la distonía, sin posturas fijas ni deformidades de las articulaciones. Los resultados de la estimulación palidal en otras distonías secundarias no son tan buenos, salvo en distonías tardías por neurolepticos.

Ocasionalmente, los pacientes con distonía presentan crisis graves en forma de verdaderos estados de rigidez muscular, que pueden ser amenazantes para la vida del enfermo, en especial cuando afectan a los músculos bulbares y respiratorios. A veces se conoce un desencadenante (p. ej., cuando se deben a fármacos antipsicóticos, o en parkinsonianos por retirada de L-DOPA o anticolinérgicos). Estos enfermos requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos, sedación y relajación muscular con BDZ en altas dosis o baclofeno (incluso por vía intratecal), a veces ventilación asistida y hemodiálisis por cierre renal debido a la rabdomiólisis.

Tics

Son movimientos breves, rápidos y estereotipados (tics «motores»), que en el 80% de los casos están precedidos de una sensación mental o corporal que impulsa al paciente al movimiento. La corteza insular es esencial en la génesis de esa sensación. La percepción de esa sensación es variable y depende de la

capacidad de atención a las señales interoceptivas. Esa compulsión interna para moverse y no tanto el movimiento en sí es lo que muchos autores consideran la anomalía fisiopatológica primaria de los tics.

El carácter involuntario y el origen subcortical de estos movimientos quedan demostrados por la ausencia en los pacientes con tics de un *potencial cortical premovimiento* (*Bereitschaftspotential*) que aparece en la realización de cualquier movimiento voluntario. El potencial cortical premovimiento aparece cuando el sujeto con tics imita de forma voluntaria sus propios tics. Los pacientes pueden inhibir los tics durante períodos de tiempo cortos a costa de un esfuerzo deliberado. Esto les produce cierta incomodidad y tensión, que se alivian con la reaparición de los tics, a menudo más intensos que de ordinario. Otros movimientos anormales, como la corea o las mioclonías, no pueden inhibirse voluntariamente.

Los tics suelen disminuir con los movimientos voluntarios (p. ej., no parpadean durante el seguimiento visual o no tienen tics en el cuello ni en la mano durante la prueba dedo-nariz). Se exacerban en situaciones de estrés o cansancio. Los niños tienen, característicamente, una tormenta de tics cuando ven la televisión.

Los tics pueden ser motores (de cualquier parte del cuerpo, con preferencia por cara, cuello, brazos) o fonatorios. A su vez, pueden ser simples (parpadeo, tos, carraspeo) o complejos (sentarse-levantarse, emitir palabras o frases).

Por la forma de presentación se distinguen los tics rápidos, abruptos y breves, denominados clónicos, que desplazan un segmento corporal, y otros más lentos sostenidos y prolongados, denominados tics tónicos. En este tipo de tics puede existir una contracción isométrica (tics distónicos) que no desplaza la articulación y son prolongados en el tiempo. Pueden verse en la enfermedad de Huntington.

Según la etiología, los tics pueden ser idiopáticos o sintomáticos (**cuadro e18.3**). Entre los primeros, a su vez, se distinguen tres tipos: tics transitorios de la infancia, tics simples crónicos del adulto y enfermedad de Gilles de la Tourette (EGT) (**cuadro e18.4**). La relación entre los tres cuadros es desconocida y disputada. No se sabe si tienen la misma base fisiopatológica o neuroquímica, ni si son o no formas clínicas del mismo rasgo genético.

Los tics sintomáticos se observan en numerosas enfermedades, como la EH, la enfermedad de Lesch-Nyhan, la neuroacantocitosis, la discinesia tardía por neurolepticos y el síndrome de consumo de anfetamina o cocaína. Se debe sospechar que los tics son secundarios si hay retraso o deterioro mental; posturas distónicas fijas; otros signos, como ataxia o síndrome piramidal, y un curso progresivo en lugar del fluctuante característico de los tics idiopáticos. Los niños con encefalopatías y déficit mental de cualquier causa y los que padecen alguno de los síndromes del espectro autista, especialmente si están aislados y privados sensorial y afectivamente, tienen una alta incidencia de tics, estereotipias y alteraciones del comportamiento (lo que se ha dado en llamar *touretismo*).

Los tics forman parte del conjunto de trastornos neuropsiquiátricos de comienzo agudo que se ha descrito en los niños tras una infección. La más frecuente es la infección estreptocócica (PANDAS), pero puede ser por otra infección (síndrome PITAND [*Paediatric Infection-Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders*]). Se supone que tienen una patogenia disímmune. La verdadera dimensión de este problema y su tratamiento está en investigación.

Los *tics simples de la infancia* son muy frecuentes, hasta el 24% de los escolares los presentan, más los niños que las niñas. Se resuelven de manera espontánea en menos de 1 año y solo en el 6% persisten a largo plazo. Muy pocos casos necesitan tratamiento; se utiliza tiaprida, el fármaco que mejor combina cierta eficacia con menos efectos secundarios.

Se consideran *tics crónicos* cuando duran más de 1 año sin períodos libres superiores a 3 meses. El paciente tiene, generalmente, tics motores, y en casos excepcionales pueden tener también fonatorios. Son muy molestos desde el punto de vista social en la edad adulta y pueden requerir tratamiento con un antidopaminérgico, que debe usarse a la menor dosis posible y con intervalos libres si los tolera el paciente.

Enfermedad de Gilles de la Tourette

Etiopatogenia

La mayoría de los pacientes con EGT tiene antecedentes de tics familiares. Se transmite con herencia autosómica dominante, pero su base genética se desconoce.

Anatomía patológica

El examen neuropatológico con las técnicas convencionales es negativo, aunque se han descrito algunos cambios en la conectividad del circuito ganglios basales-tálamo-corteza.

Fisiopatología

La observación empírica de que los tics mejoran con fármacos antidopaminérgicos sugiere que en esta entidad existe una hiperactividad dopaminérgica que según estudios de RM funcional afecta a la vía directa estriopallidal de los ganglios basales con una activación compensatoria de la corteza prefrontal y del núcleo subtalámico. La frecuente asociación de tics con trastorno de atención e hiperactividad y con un síndrome obsesivo-compulsivo y trastornos conductuales sugiere que la disfunción del circuito sensitivomotor frontobasal se extiende a los circuitos límbicos y asociativos.

Clinica

Se observa una gran variabilidad en la expresión clínica en los miembros de una misma familia (**cuadro 18.10**). La enfermedad se desarrolla durante las primeras dos décadas de la vida. El

CUADRO 18.10 Conjunto clínico de la enfermedad de Gilles de la Tourette

Variedades de tics

- Tics motores y vocales, simples y complejos
- Tics sensitivos, distónicos y otras variantes
- Tics transitorios

Variedades de trastornos psíquicos

- Síndrome obsesivo-compulsivo
- Estereotipias motoras y mentales
- Síndrome de hiperactividad y defecto de atención
- Comportamiento anormal y antisocial

comienzo es más precoz cuando la herencia es materna, aunque no hay otras diferencias en el fenotipo en relación con la línea hereditaria.

Los pacientes presentan múltiples tics motores, tanto simples como complejos, que van desde el parpadeo exagerado o las muecas faciales elementales a ruidos guturales, carraspeos y gritos, contracciones del vientre o del tórax, sacudidas y torsiones del cuello y de los hombros, hiperventilación, succión de aire, etc. Algunos tics son más prolongados y pueden aparecer posturas forzadas, que se asemejan a las posturas distónicas. A las sensaciones desagradables, como picor, cosquilleo, presión o electricidad que los enfermos experimentan en algunas zonas del cuerpo se las ha denominado tics sensitivos, y en opinión de algunos autores son diferentes de las sensaciones que los obligan compulsivamente a realizar el movimiento del tic motor. Los tics verbales incluyen ecolalia (repetir lo que oyen) y coprolalia (decir *tacos* u obscenidades). También escupen o presentan copromimia (hacer los «cuernos», el «corte de mangas» u otros gestos insultantes). Cada paciente tiene un repertorio propio y limitado de tics, siempre los mismos.

Muchos de ellos presentan, además, un comportamiento compulsivo y obsesivo con muchos gestos rituales o estereotipados, y automanipulaciones. Repiten mentalmente pensamientos fijos y toquetean continuamente los objetos. Cuentan las veces que deben hacer un determinado gesto o paso para continuar con otra actividad. Algunos presentan conductas autoagresivas o antisociales. No suelen sentir impresión subjetiva de ansiedad o angustia o culpabilidad como explicación de su comportamiento compulsivo. En los niños, el síndrome de hiperactividad con déficit de atención puede incapacitarlos para la escolarización normal.

Los tics complejos suelen estar presentes ya a los 12 años. La intensidad de los tics oscila con el tiempo, lo que hace difícil la evaluación de la eficacia de los fármacos. La tendencia natural de la enfermedad es a mejorar en la mayoría de los casos. La peor época, especialmente por los trastornos de conducta, es la adolescencia. La frecuencia de tics graves y coprolalia se reduce en los adultos.

Tratamiento

Los tics requieren tratamiento solo si son muy intensos, si producen dolor (p. ej. cervicocraneal) o problemas de adaptación escolar o social, o el desarrollo de las actividades de la vida diaria. La repercusión funcional de los tics por sí mismos es mínima. En los niños se recomiendan los tratamientos conductuales para evitar, si es posible, el uso de fármacos con potenciales efectos secundarios.

La tendencia en Europa ha sido utilizar los fármacos antidopaminérgicos, ya sean los clásicos (haloperidol, sulpirida, pimozida o tiaprida) o los nuevos (risperidona, olanzapina, quetiapina), y también la clozapina y la tetrabenazina. El riesgo de efectos secundarios extrapiramidales a largo plazo (disonía tardía), la ganancia de peso, la sedación y el alargamiento del QT hace que deban usarse con mucha precaución y comenzando siempre con dosis bajas y progresivas. Por estos motivos, en EE. UU. se ha indicado preferentemente la clonidina, cuyos resultados son inciertos y, si se utiliza, se debe advertir de que la supresión brusca empeora muchos los tics.

Si se opta por un antidopaminérgico, es probable que la mejor opción actual sea el aripiprazol (1-2,5 mg en niños y 5-15 mg en adultos) por su eficacia y sus bajos efectos secundarios

metabólicos y endocrinos (no aumenta el nivel de prolactina). Si el beneficio no es satisfactorio, se puede añadir un fármaco con otro mecanismo de acción, como, por ejemplo, el topiramato.

Se ha ensayado a doble ciego el δ -9-tetrahidrocannabinol (δ -9-THC), con resultados positivos. Otros cannabinoides pueden introducirse en el futuro. En los tics distónicos se ha utilizado toxina botulínica. Para los trastornos obsesivo-compulsivos se han empleado fluoxetina, fluvoxamina y otros ISRS. Para mejorar la atención y la hiperactividad se indican el deprenilo y el metilfenidato, con buen resultado, pero los anfetamínicos deben utilizarse muy cuidadosamente por el riesgo de agravar los tics y causar adicción. Por este motivo se ha ensayado con atomoxetina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina.

Muchos niños necesitan una educación especial e información adecuada a padres y profesores. Cuando hay un trastorno grave obsesivo-compulsivo y alteraciones importantes de conducta se requiere una ayuda psicológica y psiquiátrica formal. Una alternativa para los casos graves y resistentes a los fármacos es la implantación de electrodos de estimulación profunda, aunque no está bien definida la mejor diana. Los mejores resultados publicados han sido con la estimulación del globo pálido medial/anterior; la mejoría de los tics puede ocurrir con un cierto retraso, pero también mejoran los defectos de la atención y conductuales y, con ello, la inserción social y la calidad de vida de los pacientes.

Mioclónías

Las mioclónías se pueden clasificar de varias maneras. Se dividen en positivas y negativas, que pueden coexistir en el mismo síndrome. Las mioclónías positivas son contracciones musculares muy breves (< 250 milisegundos) que producen movimientos súbitos, como un shock eléctrico. Las negativas (asterixis o lapsos motores) se deben a una inhibición del tono muscular, que produce la caída de la extremidad o del individuo.

Cuando las mioclónías ocurren aisladas es más fácil reconocerlas por su brusquedad y brevedad, pero cuando ocurren agrupadas o en salvas, y sobre todo si son regulares, se pueden confundir con un temblor, por ejemplo, en la mioclónía espinal o cortical.

Otras subdivisiones de las mioclónías son:

- Por su distribución (focales, segmentarias, multifocales o generalizadas).
- Por su presentación o provocación (espontáneas, reflejas o de acción).
- Por el origen de la descarga neuronal en el sistema nervioso pueden ser corticales, subcorticales, reticulares, del tronco cerebral, medulares o periféricas, que no siempre coincide con el lugar de las lesiones neuropatológicas. Desde el punto de vista neurofisiológico, tres son los datos a favor del origen cortical de la mioclónía: a) un aumento de la amplitud del potencial evocado somestésico; b) un potencial premioclónico en la promediación retrógrada, y c) un reflejo de larga latencia positivo (tabla e18.7). Pero hay muchas excepciones a esos datos. A las mioclónías epilépticas generalizadas se les atribuye un origen corticosubcortical (sincronización talamocortical) y se acompañan en el EEG de descargas epileptiformes de punta-onda.

- Por la etiología (cuadro 18.11). *Grosso modo* se pueden distinguir cuatro grupos: *a*) las mioclonías fisiológicas (p. ej., hipo, sobresalto o mioclonías hípnicas); *b*) las mioclonías esenciales (p. ej., mioclonía esencial familiar); *c*) las epilépticas, y *d*) las sintomáticas de cualquier causa: tóxicos, fármacos, alteraciones metabólicas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, etc. Si se sospecha que la causa es psicológica o funcional, se recomienda evitar el término mioclonía y utilizar sacudida u otro similar.

Se expondrán primero las mioclonías por su semiología clínica, dado que así es como el médico las analiza, y después se comentarán los grandes grupos etiológicos. Una síntesis de los principales datos de las mioclonías se recoge en la tabla 18.1.

Mioclonías focales o segmentarias

Son las que están limitadas a uno o a pocos grupos musculares. Pueden tener su origen en cualquier punto del sistema nervioso, desde los troncos nerviosos periféricos a la médula, el tronco cerebral o la corteza cerebral.

CUADRO 18.11 Clasificación etiológica de las mioclonías

Fisiológicas (hipo, sobresalto, adormecimiento)
Esenciales, benignas, no progresivas (esporádicas o familiares)
Epilépticas:
• Epilepsia focal continua
• Mioclonías reflejas (fotosensibles o a otros estímulos)
• Mioclonías generalizadas en los síndromes epilépticos idiopáticos (p. ej., epilepsia mioclónica familiar benigna o epilepsia mioclónica juvenil) o sintomáticos (p. ej., síndrome de West)
Sintomáticas:
• Enfermedades de depósito y metabólicas (sialidosis de tipos I y II, Gaucher de tipo III, gangliosidosis GM2, síndrome MERFF, enfermedad de Lafora, ceroidolipopufuscinosis, déficit de biotina, etc.)
• Enfermedad de Unverricht-Lundborg
• Atrofas espinocerebelosas (atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana)
• Demencias degenerativas (enfermedad de Alzheimer; por cuerpos de Lewy)
• Degeneración corticobasal y atrofia multisistémica
• Encefalitis crónicas (panencefalitis esclerosante subaguda [PESS])
• Enfermedades por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)
• Encefalopatías metabólicas adquiridas (insuficiencia hepática o renal, alteraciones hidroelectrolíticas)
• Enfermedad celiaca
• Encefalopatías tóxicas o iatrogénicas (bromuro de metilo, bismuto y otros metales, DDT, piperazinas, levodopa, tricliclos, litio, inhibidores de la monoaminoxidasa, antibióticos, clorambucilo, carbamazepina, fenitoína, antihistamínicos, contrastes iónicos intrarraquídeos)
• Postanoxia o postraumatismo
• Lesiones focales macroscópicas (infartos, malformaciones vasculares, encefalitis, quistes porencefálicos)
• Encefalitis autoinmunes

Mioclonías periféricas

Se han descrito en lesiones del SNP, sea en los troncos, los plexos o las raíces. Aparecen en los músculos del territorio neural afectado (vídeo 18.12). Pueden formar parte del síndrome de dolor regional complejo, en cuyo caso no tienen una distribución troncular. No suelen responder bien a los fármacos y se puede ensayar la toxina botulínica.

Mioclonías medulares

Se han descrito dos tipos: las mioclonías segmentarias y las mioclonías propioespinales.

Mioclonías medulares segmentarias

Cualquier lesión focal de la médula (tumor, mielitis, angioma, quiste, etc.) puede producirlas. Son casi siempre rítmicas y dolorosas, y afectan a uno o a pocos músculos de un segmento adyacente a la lesión focal medular. Se pueden observar en las extremidades o en el tronco, por ejemplo en los músculos de la pared abdominal. No suelen ser sensibles a los estímulos ni a las aferencias supraespinales y persisten durante el sueño. Son rebeldes a los fármacos. Pueden mejorar si se trata con éxito su causa.

Mioclonías medulares propioespinales

La causa más reconocida es un traumatismo. Algunas son idiopáticas y relativamente benignas. Dentro de este grupo se ha demostrado que muchas son funcionales, precedidas del *Bereitschaftspotential*. Son arrítmicas, afectan a músculos de varios segmentos a distancia de la lesión a través de las vías de conexión intraespinal y predominan en la musculatura axial flexora o, a veces, extensora. Lo más habitual es que afecten a la pared abdominal, y el paciente nota una sensación premonitória de la mioclonía. Aparecen o empeoran con el paciente en decúbito, en las transiciones de la vigilia y el sueño, y a veces son sensibles a algunos estímulos. Se alivian con clonazepam y también con zonisamida.

Mioclonía rítmica (o temblor) del velo del paladar

En la mioclonía (o temblor) del velo del paladar (MVP) se distinguen dos variedades: sintomática e idiopática o esencial, mucho menos frecuente (tabla e18.8). En ambos casos, la mioclonía es rítmica, por lo que algunos autores prefieren hablar de temblor del paladar.

Mioclonía del velo del paladar sintomática

Se debe a una lesión de la vía dentado-olivar (núcleo dentado-pedúnculo cerebeloso superior-haz centrotegmental-oliva bulbar contralateral). Las lesiones pueden ser vasculares, traumáticas, tumorales o degenerativas (p. ej., síndrome de la ataxia progresiva con temblor del paladar y otros, como las mutaciones de *POLG*).

La lesión en cualquier punto de la vía dentado-olivar tiene una consecuencia anatómica que es la degeneración transináptica de la oliva (hipertrofia olivar) (fig. e18.21) y otra fisiológica, que es la mioclonía rítmica o temblor del velo (vídeo 18.13). La mioclonía aparece unos días o semanas después de la lesión, mientras que la hipertrofia de la oliva bulbar se produce semanas o meses después de la lesión y llega a ser visible en la RM (v. fig. 18.4).

Tabla 18.1 Síntesis de las principales características de las mioclónias

Tipo de mioclónia	Origen	Causas principales	Características clínicas	EEG	Potenciales somestésicos evocados	Tratamiento
Mioclónias focales	SNP	Lesiones de los troncos nerviosos	Localizadas en el territorio correspondiente	Normal	Normales	Rebeldes a los fármacos ¿Toxina botulínica?
	Medulares segmentarias	Cualquier lesión medular (tumor, mielitis, malformación vascular, etc.)	Limitadas al miotoma correspondiente Rítmicas, dolorosas	Normal	Normales	De la causa Rebeldes a los fármacos
	Medulares propioespinales	Traumatismo medular Funcionales	Extendidas por la musculatura axial Arrítmicas	Normal	Normales	Clonazepam Psicoterapia
	Vía dentado-olivario	Infartos, tumores, traumatismos, enfermedades degenerativas	Velo del paladar (pueden extenderse a la cara, a la faringe o al diafragma) Rítmica (temblor) rápida	Normal	Normales	Rebeldes a los fármacos Toxina botulínica
	Corticales positivas	Lesiones agudas (infarto, encefalitis) o crónicas	Localizadas (mano o cara) espontáneas o reflejas	La punta precede a la mioclónia (promediación retrógrada) en el EEG	Normales o aumentados	De la lesión Antiepilépticos Piracetam
	Corticales negativas	Lesiones agudas (corticales y subcorticales)	Localizadas (mano) Posturales (asterixis)	La punta precede al silencio en el EMG	Normales	De la causa
	Corticales positivas y negativas	Encefalopatías metabólicas Demencias degenerativas	Grupos musculares múltiples saltatoriamente Asterixis	Anormal (no epileptiforme)	Normales	De la causa Piracetam, levitiracetam
	Corticocorticales	Síndromes epilépticos	Focales o más a menudo generalizadas Asociadas a ausencias o crisis convulsivas	Anormal Actividad epileptiforme punta-onda	Normales	Antiepilépticos (valproato, levitiracetam, clonazepam, zonisamida)
	Subcorticales	Panencefalitis esclerosante subaguda Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Multifocales o generalizadas	Anormal (complejos pseudoperiódicos independientes de las mioclónias)	Normales	Resistentes a los fármacos
Mioclónias multifocales	Tronco y cerebelo	Opsoclonio-mioclono (postinfeccioso, paraneoplásico)	Movimientos oculares rápidos conjugados en todas las direcciones Mioclónias multifocales	Normal	Normales	De la causa Corticoides, Inmunoglobulinas i.v. Piracetam, levitiracetam
	Reticulares patológicas	Encefalopatía postanóxica Lesiones del tronco cerebral Hiperekplexia	Contracción generalizada en flexión Coexiste con mioclónias focales o multifocales Sensible a los estímulos	Normal (anormal si coexisten mioclónias corticales)	Normales (anormales si coexisten mioclónias corticales)	Clonazepam, piracetam, levitiracetam, otros antiepilépticos 5-HTP
Mioclónias generalizadas	Reticulares fisiológicas	Sobresalto fisiológico	Contracción generalizada en flexión	Normal	Normales	Ninguno
	Desconocido	Lesiones del bulbo y del arco reflejo Idiopáticas	Hipo (sacudidas del diafragma)	Normal	Normales	De la causa Neurolépticos, antiepilépticos, corticoides

SNP, sistema nervioso periférico.

Cuando la lesión de la vía dentado-olivar es focal, la mioclonía puede ser unilateral. En estos casos, la lesión se encuentra en el núcleo dentado contralateral o en el haz central de la calota ipsilateral a la mioclonía y a la oliva hipertrófica. En las variedades degenerativas, la lesión de la oliva y las mioclonías es bilateral.

La MVP sintomática es rápida (de una a tres por segundo). Se debe a la contracción del elevador del velo del paladar (que depende de los nervios IX y X motores esqueléticos), no produce «clic» en el oído y se puede extender a otros músculos faringolaringeos, al diafragma o incluso a músculos esqueléticos. A menudo los pacientes tienen movimientos oculares anormales, el más característico de los cuales es la oscilación pendular en el plano vertical, sincrónica o disociada de uno a otro ojo. La mayoría de las MVP persisten durante el sueño.

Mioclonía del velo del paladar idiopática

En esta variedad, la MVP es bilateral, no se extiende a otros músculos y casi siempre produce un «clic» en el oído, porque el músculo implicado en la mioclonía es el tensor del velo del paladar (que depende del trigémino motor). En esta variedad de MVP no hay antecedentes etiológicos, no se ven lesiones causales en la RM.

Ningún tipo de MVP requiere tratamiento, pues el paciente no las advierte y no le producen defectos funcionales. La excepción son los pacientes que oyen continuamente el «clic» y a los que les desespera hasta intentar el suicidio. En estos casos se han ensayado multitud de fármacos con resultado imprevisible, en general negativo, y se debe intentar la infiltración con toxina botulínica del músculo tensor del velo del paladar.

Mioclonías focales corticales

Suelen ser muy breves (~70 milisegundos en el EMG). De origen epiléptico, nacen en las proximidades de la corteza sensitivomotora y se preceden de una descarga observable en el EEG ordinario o mediante promediación retrógrada de la actividad de unos milisegundos previos a la mioclonía. Los potenciales evocados somatosensitivos pueden ser de gran amplitud («gigantes»).

Las mioclonías son espontáneas y también reflejas por estímulos cutáneos, visuales o propioceptivos. Si se producen por el ruido, sugieren un síndrome de sobresalto patológico. La descarga desciende por la vía corticoespinal y activa de manera ordenada los músculos craneales y de las extremidades. Las descargas corticales pueden difundirse dentro del mismo hemisferio o al otro a través del cuerpo caloso, y producir mioclonías bilaterales y generalizadas. Esta difusión de las mioclonías se debe a defectos de los procesos de inhibición. Las mioclonías multifocales desencadenadas por la acción casi siempre son de origen cortical.

Las mioclonías corticales focales, repetidas rítmica y prolongadamente, se llaman *epilepsia focal continua*. En la mayoría de los casos de epilepsia focal continua hay una causa identificable, como una cicatriz traumática o quiste porencéfálico, malformación vascular, área de infarto reciente o antiguo, tumor o encefalitis focal. En los casos secundarios a lesiones agudas, suele ser muy rebelde a los antiepilépticos y puede persistir durante días o semanas antes de remitir. En algunos casos de lesiones estáticas o progresivas (como en la encefalitis de Rasmussen), puede estar indicado el tratamiento quirúrgico. En otras ocasiones, no se identifica ninguna lesión, ni siquiera histológicamente tras la resección. Es posible que en tales casos las mioclonías corticales reflejen un estado de hiperexcitabilidad

de las neuronas piramidales y que la lesión se encuentre en otra estructura subcortical o en el cerebelo. Las mioclonías corticales reflejas, cuando son muy rítmicas, pueden dar la apariencia de un temblor («temblor cortical»).

Las mioclonías corticales reflejas suelen responder al piracetam, al levetiracetam y a los otros antiepilépticos (clonazepam, valproato, primidona, zonisamida).

Mioclonía cortical negativa

Esta variedad se caracteriza porque tras la punta en el EEG con una latencia de unos 20-40 milisegundos se produce en el EMG un período de silencio eléctrico muscular de unos 100-200 milisegundos, en lugar de la descarga muscular propia de las demás variedades de mioclonía. Esto se traduce clínicamente por lapsos del tono muscular e inhibición motora al realizar movimientos voluntarios. La inhibición del tono muscular da lugar a la caída de las manos o los brazos cuando se sostienen al frente (asterixis), y también a fallos de las piernas con posible caída al suelo. Las mioclonías negativas ocurren junto con las positivas en las encefalopatías metabólicas o tóxicas, en las mioclonías postanóxicas, etc. La respuesta a los fármacos antiepilépticos a menudo es mala.

Mioclonías multifocales

Son asíncronas y asimétricas, y afectan a cualquier parte del cuerpo. Casi siempre son corticales, y los límites clínicos y fisiológicos entre las mioclonías focales, multifocales y generalizadas son borrosos. Si se asocian con obnubilación, asterixis y crisis convulsivas indican en la práctica una encefalopatía tóxica o metabólica. También muchas enfermedades degenerativas corticales producen mioclonías multifocales, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y las enfermedades neuronales de depósito. El tratamiento es el de la causa, cuando es una encefalopatía reversible.

Mioclonías generalizadas

Son las que afectan de manera sincrónica y simétrica a las cuatro extremidades, cara y tronco. Pueden ser de origen cortical (corticocortical) o reticular (o mixto).

Mioclonías generalizadas corticales

Las de origen cortical casi siempre son epilépticas. Con mucha frecuencia se desencadenan por los estímulos (ruido-sobresalto, estimulación luminosa intermitente) y se facilitan con la fatiga, el estrés, el alcohol y la privación de sueño.

Mioclonías generalizadas subcorticales

El ejemplo característico son las mioclonías de la panencefalitis esclerosante subaguda. Son movimientos estereotipados, complejos, repetidos, de mayor duración que las mioclonías de otro tipo, a veces con un componente distónico. Suelen afectar a la cabeza, el tronco y las extremidades, con tendencia a cerrar los ojos, flexionar la cabeza y el tronco, mientras los brazos y las piernas hacen movimientos más o menos abigarrados. Esas mioclonías preceden a los complejos pseudoperiódicos en el EEG, lo que sugiere que el movimiento anormal y la descarga en el EEG tienen una fuente subcortical común.

En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob las mioclonías son inicialmente focales o multifocales, pero pronto se generalizan y se acompañan en el EEG por otro tipo de complejos pseudoperiódicos que tampoco coinciden con las mioclonías.

Mioclónias generalizadas reticulares

Pueden ser o no reflejas. Son, característicamente, de predominio flexor y en los músculos proximales. Se deben a una hiperexcitabilidad de la sustancia reticular caudal del tronco, cuya descarga se propaga rostralmente activando a los núcleos de los pares craneales y provocando una punta en el EEG y caudalmente a las motoneuronas espinales. Los potenciales evocados somatosensitivos no están aumentados de amplitud.

Un ejemplo de mioclónia reticular refleja fisiológica es el sobresalto. Este produce una contracción facial y de las extremidades que predomina en los músculos proximales y flexores. Los estímulos somestésicos para provocarlo son más eficaces en la cara, la parte alta del tronco y la proximal de los brazos. El sobresalto puede ser exagerado o patológico, y se denomina hiperekplexia.

La hiperekplexia puede ser esporádica o hereditaria. En los casos esporádicos se pueden encontrar autoanticuerpos contra subunidades del receptor de glicina. En los casos genéticos se debe a mutaciones en al menos tres genes, dos que codifican subunidades del receptor de glicina (*GLRA1*, *GLRB*) y uno de un transportador presináptico (*SLC6A5*). Además del sobresalto exagerado, los pacientes pueden tener espasmos tónicos, que son los más incapacitantes por producirles caídas y heridas. En los casos genéticos, la historia comienza en la infancia con espasmos y ataques de apnea, seguidos más tarde de retraso de la marcha, que es titubeante, hiperreflexia, epilepsia y espasmos tónicos. El fármaco más eficaz para la hiperekplexia suele ser el clonazepam.

Los diferentes tipos de mioclónias anteriormente descritos sobre bases semiológicas o fisiopatológicas se observan en algunos síndromes reconocibles en la clínica por su historia natural o por la causa, y que pueden dividirse en mioclónias fisiológicas, idiopáticas o sintomáticas.

Mioclónias fisiológicas

Hipo

Son contracciones espasmódicas del diafragma seguidas de un cierre de la glotis. Es un reflejo con el brazo aferente procedente de estímulos del esófago, estómago y otras vísceras vía nervio vago (o frénico), una conexión central bulboespinal mal conocida en la que intervienen circuitos dopaminérgicos y gabaérgicos, y un brazo eferente por el nervio frénico (y vago).

Ocurre por estímulos del tracto digestivo, especialmente en los niños. Muchas lesiones inflamatorias o tumorales y procedimientos quirúrgicos del tracto digestivo producen hipo. En ocasiones acompaña a las crisis de migraña. A veces aparece en lesiones del bulbo, como tumores o siringomiobulbia o esclerosis múltiple. Es frecuente en el infarto retroolivario (síndrome de Wallenberg). También se observa inducido por multitud de fármacos (ARD y antagonistas dopaminérgicos, antineoplásicos, corticoides a altas dosis, morfina, BDZ, etc.), y en trastornos metabólicos como la insuficiencia renal o las alteraciones electrolíticas.

Las crisis de hipo suelen ser autolimitadas, pero otras veces persisten durante horas y días, se convierten en un suplicio para el paciente (*le hoquet diabolique*), al que dejan agotado, y pueden dar lugar a complicaciones graves como neumotórax. Es un síntoma que contribuye al malestar de muchos pacientes terminales por cáncer u otro motivo.

Se deben ensayar como tratamiento los neurolépticos (clorpromazina o haloperidol), los antiepilépticos (gabapentina, carbamazepina, ácido valproico) y el baclofeno. Los corticoi-

des pueden ayudar si hay un componente inflamatorio en el estímulo que provoca el hipo. En casos crónicos rebeldes, se ha ensayado la estimulación eléctrica del nervio frénico.

Sobresalto

El sobresalto fisiológico ante un estímulo sorpresa es una mioclónia reticular refleja.

Mioclónias hípnicas

En el momento del adormecimiento es frecuente tener sacudidas musculares focales o generalizadas (sobresaltos hípnicos). También hay pequeñas mioclónias de la cara o de las extremidades durante el sueño REM, muy aparentes en los niños. No deben confundirse con el síndrome de piernas inquietas o los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (v. cap. 27).

Mioclónias esenciales

No se puede demostrar una etiología y no son progresivas (o muy poco). Pueden ser esporádicas o familiares con herencia autosómica dominante.

Las mioclónias pueden ser multifocales o generalizadas, se facilitan por la fatiga o el estrés; afectan sobre todo al cuello, los hombros y los brazos, y menos a las piernas. Se suelen aliviar con el alcohol. La enfermedad es monosintomática (sin crisis convulsivas, ataxia ni demencia) y no progresiva. No se conoce su base patológica ni neuroquímica. No hay anomalías en el electroencefalograma (EEG) ni en los potenciales evocados, por lo que se les supone un origen subcortical.

La respuesta al tratamiento es variable con propranolol, clonazepam y benzotropina. Los demás antiepilépticos son ineficaces, salvo la zonisamida. El oxibato sódico, aprobado para el tratamiento de la cataplejía, es eficaz en algunos casos, pero de manejo delicado por el riesgo de adicción.

Mioclónias sintomáticas

Encefalopatías metabólicas adquiridas

Las mioclónias multifocales, junto con asterixis y trastornos de vigilancia o delirio, son la manifestación habitual de cualquier encefalopatía metabólica (fracaso hepático o renal, alteración hidroelectrolítica, etc.) o tóxica.

Mioclónias postanóxicas

Las secuelas neurológicas de una anoxia cerebral son variadas e incluyen: deterioro cognitivo (sobre todo de la memoria), defectos agnósticos visuales, crisis epilépticas, síndromes distónico-parkinsonianos y síndrome cerebeloso con o sin mioclónias.

Las mioclónias y las crisis convulsivas ya están presentes durante la fase aguda en coma. Pueden ser de diferente tipo y se acompañan de patrones EEG variados: coma α , lentificación difusa, actividad epileptiforme continua y «brotes-supresión». El tratamiento influye poco en el pronóstico, que es muy desfavorable.

Las mioclónias pueden ser la secuela crónica más importante de algunos casos de encefalopatía anóxica y se denomina síndrome de Lance-Adams. Las mioclónias pueden ser focales, multifocales o generalizadas. Fisiopatológicamente pueden ser de varios tipos, corticales reflejas focales o multifocales y reticulares reflejas.

Afectan a cualquier segmento corporal (cabeza, cuello, laringe, tronco y extremidades) de forma salteada, o bien simultáneamente a brazos y piernas. Aparecen de forma espontánea

y se incrementan mucho cuando el paciente intenta o inicia cualquier movimiento (mioclonías de acción), y en tal caso se difunden a otros segmentos diferentes del que se moviliza. Aumentan con la mayoría de los estímulos sensoriales o sensitivos, que son más eficaces aplicados distalmente o se desencadenan con ellos. Se provocan con el habla y la vuelven ininteligible. Además de las mioclonías positivas, hay mioclonías negativas con lapsos de actividad muscular, que producen la pérdida del tono postural de brazos y piernas, y provocan la caída de los pacientes. Por efecto de las mioclonías de uno y otro tipo, la estática y la marcha son imposibles y hacen difícil apreciar si hay un componente de ataxia o incoordinación cerebelosa en los gestos del paciente. No es raro que los enfermos tengan crisis epilépticas convulsivas.

La gravedad de las mioclonías puede oscilar a lo largo del tiempo, pero no llegan a desaparecer y los pacientes sufren un hándicap grave.

La base neuropatológica no está bien establecida, pues las lesiones histológicas no difieren de las que se encuentran en pacientes que han tenido anoxia cerebral y no presentan mioclonías. Hay un descenso de serotonina en el LCR (sin lesión aparente de los núcleos del rafe), al que se atribuye el efecto a veces espectacular del 5-hidroxitriptófano (5-HTP), precursor de la serotonina, sea solo o asociado a carbidoopa o fluoxetina. Se han descrito raros casos de mioclonías postanóxicas que tienen un incremento serotoninérgico y empeoran con 5-HTP pero mejoran con metisergida. Los efectos secundarios y las dificultades prácticas de estos agentes modificadores de la serotonina impiden que se usen en la práctica. El piracetam (dosis muy altas de hasta más de 20 g/día) es eficaz, pero se puede sustituir por levetiracetam (1.000-3.000 mg), más fácil de prescribir. Otros pacientes responden a la zonisamida, al clonazepam o al valproato, y algunos necesitan la combinación de varios de ellos. También se han comunicado resultados positivos con oxibato sódico.

Síndrome opsoclono-mioclono

Es un trastorno inmunomediado bien postinfeccioso o paraneoplásico. La neoplasia encontrada más frecuentemente en niños es el neuroblastoma, y en adultos, el carcinoma de mama con los anticuerpos anti-Ri, pero puede haber otros tipos de cáncer (pulmón) y de autoanticuerpos (v. cap. 21).

Los pacientes presentan: *a*) movimientos anormales de los ojos, que son conjugados, rápidos, anárquicos, en todas direcciones, independientes de la mirada; *b*) mioclonías de las extremidades, y *c*) ataxia del tronco y de la marcha. Las mioclonías son focales o multifocales espontáneas, y se exacerban con los estímulos y el movimiento voluntario.

En los casos *idiopáticos* o postinfecciosos se trata a los pacientes con corticoides o inmunoglobulinas intravenosas, y el síndrome regresa sin secuelas o muy leves. Como tratamiento sintomático de las mioclonías se puede usar levetiracetam y también trazodona o topiramato.

En los casos paraneoplásicos se debe tratar la neoplasia, y el pronóstico del síndrome de opsoclono depende de la erradicación y curación del cáncer. Puede regresar completamente o dejar un síndrome cerebeloso residual. El pronóstico de la neoplasia es mejor si se acompaña de un síndrome paraneoplásico.

Otros síndromes

Las mioclonías forman parte de otros síndromes, como las distonías mioclónicas ya expuestas en este capítulo, las epilepsias mioclónicas (v. cap. 17) y las degeneraciones espinocerebelosas (v. cap. 23).

Movimientos anormales funcionales o psicógenos

En todas las variedades de movimientos anormales se ha mencionado su posible etiología psicógena o funcional. Este diagnóstico es muy difícil, pues debe hacerse, habitualmente, solo sobre una base clínica, dado que la normalidad de los exámenes complementarios, neurofisiológicos o de imagen es también posible en muchos pacientes con movimientos anormales de base orgánica pero idiopática. Los movimientos anormales psicógenos suelen ser de morfología extraña respecto a los patrones conocidos de los movimientos anormales de base orgánica (fig. 18.23), pero esta regla no es de aplicación universal: no todo movimiento involuntario extraño es psicógeno. Reglas generales que sugieren un origen funcional son: *a*) comienzo agudo o rápido en ausencia de una causa evidente como ictus, traumatismo o infección; *b*) patrón inusual; *c*) sensibilidad a la distracción (el movimiento se reduce o cambia al atraer la atención del paciente a otra tarea, por ejemplo, un cálculo mental); *d*) sugestionabilidad (cambio del patrón del movimiento o de su topografía por sugestión), y *e*) registro del potencial premovimiento (*Bereitschaftspotential*) que caracteriza todos los movimientos voluntarios. Aunque ni este ni los otros criterios que se resumen en la tabla e18.9 son absolutos.

El desafío más difícil, como suele ocurrir también en las epilepsias, es el de los pacientes que tienen a un tiempo movimientos anormales genuinamente orgánicos y otros psicógenos. El porcentaje de pacientes con movimientos anormales psicógenos es bajo incluso en centros especializados, donde no llegan al 4% del total; por tanto, es un diagnóstico que debe hacerse con gran precaución, después de exploraciones repetidas y por médicos expertos en los trastornos del movimiento.



Figura 18.23 Contractura psicógena de la mano. No sigue ningún patrón anatómico y no se acompaña de ninguna otra anomalía (alteración postural o de los reflejos, amiotrofia o disautonomía).

Bibliografía

- Ahmed Z, Asi T, Sailer A, Lees AJ, Houlden H, Revesz T, et al. Review: The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:4-24.
- Albanese A, Pstrnec MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary idiopathic dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:433-44.
- Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, Bak TH, Hodges JR, Rowe JB. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:925-9.
- Andersen AD, Binzer M, Stenager E, Gramsbergen JB. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease – a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2017;135:34-56.
- Appenzeller S, Schirmacher A, Halfter H, Bäumer S, Pendziwiat M, Timmerman V, et al. Autosomal-dominant striatal degeneration is caused by a mutation in the phosphodiesterase 8B gene. *Am J Hum Gen* 2010;86:83-7.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
- Baibazabal-Carvalho, Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2016;12:175-85.
- Barbey A, Aybek S. Functional movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2017;30:427-34.
- Barker RA, Williams-Gray CH. Review: The spectrum of clinical features seen with alpha synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:6-19.
- Batla A, Tai XY, Schorrtlander L, Erro R, Balint B, Bhatia KP. Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;37:1-10.
- Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MD-ENS (corrected) recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:16-34.
- Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-11.
- Boxer AL, Yu J-T, Golbe LJ, Litvan I, Lang A, Hoglinger GH. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2017;16:552-63.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- Carr J. Classifying myoclonus: A riddle, wrapped in a mystery, inside an enigma. *Parkin Relat Disord* 2012;18:S174-6.
- Chang A, Fox S. Psychosis in Parkinson's Disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Drugs* 2016;76:1093-118.
- Chu Y, Kordower JH. The prion hypothesis of Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:28. doi: 10.1007/s11910-015-0549-x.
- Cubo E, Ramos-Arroyo MA, Martínez-Horta S, Martínez-Descalls A, Calvo S, Gil-Polo C, European HD, Network, European HD, Network. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology* 2016;87:571-8.
- Dale C, Church AJ, Surtees RAH, Lees AJ, Adcock JE, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain* 2004;127:21-33.
- Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of a-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:33-50.
- Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol* 2013;12:1025-34.
- Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Rad Biol Med* 2013;62:132-44.
- di Biase L, Brittain J-S, Shah SA, Pedrosa DJ, Cagnan H, Mathy A, et al. Tremor stability index: a new tool for differential diagnosis in tremor syndromes. *Brain* 2017;140:1977-86.
- Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8:1150-7.
- Dijk JM, Tijssen MA. Management of patients with myoclonus: available therapies and the need for an evidence-based approach. *Lancet Neurol* 2010;9:1028-36.
- Elble R. The essential tremor syndromes. *Curr Opin Neurol* 2016;29:507-12.
- Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016;375:730-9.
- Erro R, Bhatia KP, Espay A, Striano P. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov Disord* 2017;32:310-8.
- Espay AJ, Lang AE, Erro R, Merola A, Fasano A, Berardelli A, et al. Essential pitfalls in "essential" tremor. *Mov Disord* 2017;32:325-31.
- Fairfoul G, McGuire LI, Pal S, Ironside JW, Neumann J, Christie S, et al. Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:812-8.
- Fasano A, Lozano AM, Cubo E. New neurosurgical approaches for tremor and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2017;30:435-46.
- Ferrara K, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol* 2009;256:320-2.
- Ferreira M, Massano J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand* 2017;135:273-84.
- De la Fuente-Fernandez R. Imaging of dopamine in PD and implications for motor and neuropsychiatric manifestations of PD. *Frontiers Neurol* 2013;4. doi: 10.3389/fneur.2013.00090.
- Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M, Klos KJ, Josephs KA, DelleDonne A, et al. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1085-92.
- Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound* 2016;4:5-15.
- Ganos C. Tics and Tourette's: update on pathophysiology and tic control. *Curr Opin Neurol* 2016;29:513-8.
- Gerards M, Sallevelt SCEH, Smeets HJM. Leigh syndrome: Resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options. *Molecular Genetics Metabolism* 2016;117:300-12.
- Geroin C, Gandolfi M, Bruno V, Smania N, Tinazzi M. Integrated approach for pain management in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:28.
- Gerschlag W, Brown P. Myoclonus. *Curr Op Neurol* 2009;22:414-8.
- Goldstein D. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003;2:669-76.
- Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, Lezcano E, Velasco F, Ciordia R, et al. Sleep complaints and their relation with drug treatment in patients suffering from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:983-8.
- Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, Tijero B, Luna A, Velasco F, et al. Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2007;57:161-5.
- Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Velasco F, Lezcano E, Lachen MC, Rouco I, et al. Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:111-4.
- Gómez-Esteban JC. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. In: Zarranz JJ, Meana J, Gonzalez-Menacho J, editors. *Neurofarmacología contemporánea*. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 27-42.
- Gövert F, Deuschl G. Tremor entities and their classification: an update. *Curr Opin Neurol* 2015;28:393-9.
- Gras D, Jonard L, Roze E, Chantot-Bastaraud S, Koht J, Motte J, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:956-62.

- Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2009;22:430-6.
- Hagerman RJ, Hagerman P, Fragile X associated tremor/ataxia syndrome—features, mechanisms and management. *Nat Rev Neurosci* 2016;12:403-12.
- Haleterman NA, Yoon WH, Sandoval H, Jaiswal M, Shulman JM, Bellen HJ. A mitocentric view of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 2014;37:137-59.
- Hallett M, Yudofsky SC, Lang AE, editors. Psychogenic movement disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, Shimohata M, Terajima K, Onodera O, et al. Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007;64:545-51.
- Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet* 2017;10:9-19. doi: 10.2147/TACG.S79121.
- Herman A, Walker RH. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(2):514.
- Högl B, Poewe W. Restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005;18:403-10.
- Hoglinger G, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The Movement Disorder Society criteria. *Mov Disord* 2017;32:853-64.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861-70.
- Ingelsson M. Alpha-synuclein oligomers-neurotoxic molecules in Parkinson's disease and other Lewy body disorders. *Front Neurosci* 2016;10:408. doi: 10.3389/fnins.2016.00408.
- Jain S, Goldstein D. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson Disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis* 2012;46:572-80.
- Jan MM. Misdiagnoses in children with dopa-responsive dystonia. *Pediatr Neurol* 2004;31:298-303.
- Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- Jinnah HA, Berardelli A, Comella C, Defazio G, DeLong MR, Factor S, et al. The Focal Dystonias: current views and challenges for future research. *Mov Disord* 2013;28:926-43.
- Julius A, Longfellow K. Movement disorders: a brief guide in medication management. *Med Clin North Am* 2016;100:733-61.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896-912.
- Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand* 2016;134:314-26.
- Keener AM, Bordelon YM. Parkinsonism. *Sem Neurol* 2016;36:330-4.
- Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:2419-31.
- Kostic VS, Petrovic IN. Brain calcification and movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17. doi: 10.1007/s11910-017-0710-9.
- Lamb R, Rohrer JD, Lees A, Morris HR. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: pathophysiology and treatment option. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:42. doi: 10.1007/s11940-016-0422-5.
- Laurencin C, Danaila T, Broussolle E, Thobois S. Initial treatment of Parkinson's disease in 2016: The 2000 consensus conference revisited. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:512-23.
- Lee JM, Derkinderen P, Kordower JH, Freeman R, Munoz DG, Kremer T, et al. The search for a peripheral biopsy indicator of a-synuclein pathology for Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017;76:2-15.
- Lees AJ. Odd and unusual movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(Suppl 1):17-21.
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373:2055-66.
- Lennox BR, Lennox GG. Mind and movement: the neuropsychiatry of movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(Suppl 1):28-31.
- Lewitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2008;359:2468-76.
- Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Molec Cell Probes* 2016;20:386-96.
- Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133:2045-7.
- Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, Kimpinski K, Iodice V, et al. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease with and without autonomic failure. *Arch Neurol* 2009;66:742-50.
- Lohmann E, Coquel AS, Licence AH, Honoré A, Gurvit H, Hanagasi H, Emre M, et al. A new F-box protein 7 gene mutation causing typical Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1130-3.
- Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurol Scand* 2016;134:242-9.
- Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2010;1184:173-87.
- Louis ED. Diagnosis and management of tremor. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22:1143-58.
- Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol* 2010;9:613-22.
- Louis ED. Twelve clinical pearls to help distinguish essential tremor from other tremors. *Expert Rev Neurother* 2014;14:1057-65.
- Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, Mandelkow E, Mandelkow EM, Burn DJ, et al. Tauopathies with parkinsonisms: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol* 2009;16:297-309.
- Maillet A, Krack P, Lhommée E, Métiveau E, Klinger H, Favre E, et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2016;139:2486-502.
- Malek N, Newman EJ. Hereditary chorea—what else to consider when the Huntington's disease genetics test is negative? *Acta Neurol Scand* 2017;135:25-33.
- Marin-Lahoz J, Gironell A. Linking essential tremor to the cerebellum: neurochemical evidence. *Cerebellum* 2016;15:243-52.
- Marshall VL, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Successful antiparkinsonian medication withdrawal in patients with Parkinsonism and normal FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2006;21:2247-50.
- Martikainen MH, NG YS, Goman GS, Alston CL, Blakely EL, Schaefer AM, et al. Clinical, genetic, and radiological features of extrapyramidal movement disorders in mitochondrial disease. *JAMA Neurol* 2016;73:668-74.
- Mehta SH, Adler CH. Advances in Biomarker Research in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:7. doi: 10.1007/s11910-015-0607-4.
- Mencacci NE, Error R, Wiethoff S, Hersheshon J, Ryten M, Balint B, et al. ADCY5 mutations are another cause of benign hereditary chorea. *Neurology* 2015;85:80-8.
- Mills K, Mari Z. An Update and review of the treatment of myoclonus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:512.
- Morgante F, Klein C. Dystonia. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:1225-41.
- Nassery A, Palmese CA, Sarva H, Groves M, Miravite J, Kopell BH. Psychiatric and cognitive effects of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:87.
- Nelson AB, Kreitzer AC. Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annu Rev Neurosci* 2014;37:117-35.
- Newby R, Alty J, Kempster P. Functional dystonia and the borderland between neurology and psychiatry: New Concepts. *Mov Disord* 2016;31:1777-84.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:216-23.
- Oka H, Mochio S, Yoshioka M, Morita M, Onouchi K, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neurol Scand* 2006;113:221-7.
- Olanow CW, Schapira AHV. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013;74:337-47.

- Pareis I, Hernández-Vara J, Álvarez-Sabin J. Hemicorea post-ictus. *Rev Neurol* 2010;51:460-4.
- Picillo M, Fasano A. Recent advances in essential tremor: surgical treatment. *Parkinson Relat Disord* 2016;22:S171-5.
- Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2016;12:622-34.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-601.
- Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, Watts JC, Rampersaud R, Berry DB, et al. Evidence for alpha-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E5308-17. doi: 10.1073/pnas.1514475112.
- Recasens A, Dehay B, Bové J, Carballo-Carbajal I, Dovero S, Pérez-Villalba A, et al. Lewy body extracts from Parkinson's disease brains trigger a-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol* 2014;75:351-62.
- Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014;29:1758-66.
- Rey NL, George S, Brundin P. Review: Spreading the word: precise animal models and validated methods are vital when evaluating prion-like behaviour of alpha-synuclein. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:51-76.
- Rodriguez-Castro K, Hervia-Urrutia, Stumilo G. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015;29:2859-70.
- Ross CA, Shoulson I. Huntington disease: pathogenesis, biomarkers, and approaches to experimental therapeutics. *Parkinson Relat Disord* 2009;15(Suppl 3):135-8.
- Roychowdhury S, Forsyth DR. Sleep disturbance in Parkinson disease. *J Clin Gerontol Geriatrics* 2012;3.
- Rozee E, Bounolleau O, Ducreux DK, Cochen V, Leu-Semenescu S, Beaugendre Y, et al. Propriospinal myoclonus revisited: clinical, neurophysiologic and neuroradiologic findings. *Neurology* 2009;72:1301-9.
- Sanchez Ferro A, Benito-León J, Gómez-Esteban JC. The management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2013;4.
- Schneider SA. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:9. doi: 10.1007/s11910-015-0608-3.
- Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. *Nature Clin Pract* 2007;3:517-25.
- Sethi K, editor. *Drug Induced Movement Disorders*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2003.
- Singer HS. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol* 2005;4:149-59.
- Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016;139:3170-86.
- Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism - new advances. *Curr Opin Neurol* 2016;29:480-5.
- Stamelou M, Tuschl K, Chong WK, Burroughs AK, Mills PB, Bhatia KP, et al. Dystonia with brain manganese accumulation resulting from SLC30A10 mutations: a new treatable disorder. *Mov Disord* 2012;27:1317-22.
- Stefanova N, Wenning GK. Review: Multiple system atrophy: emerging targets for interventional therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:20-32.
- Steger M, Schemmann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1037-50.
- Strafella AP, Bohnen NI, Perlmutter JS, Eidelberg D, Pavese N, Van Eimeren T, et al. Molecular imaging to track Parkinson's disease and atypical parkinsonism: new imaging frontiers. *Mov Disord* 2017;32:181-92.
- Tanabe LM, Kim CE, Alagem N, Dauer WT. Primary dystonia: molecules and mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009;5:598-609.
- Tello C, Darling A, Lupo V, Pérez-Dueñas B, Espinós C. On the complexity of clinical and molecular bases of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Clin Genet* 2017 May 23. doi: 10.1111/cge.13057.
- Thomas M, Hayflick SJ, Jankovic J. Clinical heterogeneity of neurodegeneration with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz syndrome) and pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2004;19:36-42.
- Tijero B, Gabilondo I, Lezcano E, Teran-Villagrà N, Llorens V, Ruiz-Martinez J, et al. Autonomic involvement in Parkinsonian carriers of PARK2 gene mutations. *Park Relat Disord* 2015; 21:17-22.
- Tijero B, Gómez-Esteban JC, Somme J, Llorens V, Lezcano E, Martínez A, et al. Autonomic dysfunction in parkinsonian LRRK2 mutation carriers. *Park Relat Disord* 2013;19:906-9.
- Tío M, Tan E-K. Genetics of essential tremor. *Parkinson Relat Disord* 2016;22:S176-8.
- Tirabochi P, Corso A, Guerra UP, Nobili F, Piccardo A, Calcagni ML, et al. 123I-2b-Carbomethoxy-3b-(4-Iodophenyl)-N-(3-Fluoropropyl) Nortropane Single Photon Emission Computed Tomography and 123I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in differentiating dementia with lewy bodies from other dementias: a comparative study. *Ann Neurol* 2016;80:368-78.
- Van der Stouwe AMM, Elting JW, van der Hoeven JH, van Laar T, Leenders KL, Maurits NM, et al. How typical are "typical" tremor characteristics? Sensitivity and specificity of five tremor phenomena. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;30:23-8.
- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459-67.
- Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007;369:218-28.
- Walker RH, Jung HH, Dabson-Stoe C. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. *Neurology* 2007;68:92-8.
- Walshe JM. The conquest of Wilson's disease. *Brain* 2010;132:2289-95.
- Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 2016;139:2827-43.
- Wider C, Dachsel JC, Farrer MJ, Dickson DW, Tsuboi Y, Wszolek ZK. Elucidating the genetics and pathology of Perry syndrome. *J Neurol Sci* 2009;289:149-54.
- Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8:270-9.
- Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K 7 α -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004;55:164-73.
- Zarranz JJ, Fernández-Bedoya A, Lambarri I. Abnormal sleep architecture is an early feature in the E46K familial synucleinopathy. *Mov Disord* 2005;20:1310-5.

Autoevaluación

Preguntas

- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en las distonías focales?
 - La cara, el cuello y los brazos son los territorios más afectados.
 - La mayoría de ellas son sintomáticas.
 - La inyección de toxina botulínica es un tratamiento curativo definitivo.
 - Casi siempre evolucionan a una distonía de torsión generalizada.
- ¿Cuál de los siguientes signos tiene más valor para poder hacer el diagnóstico de enfermedad de Parkinson?
 - Temblo de ambas manos en la postura de brazos al frente.
 - Temblo hemicorporal de reposo.
 - Temblo negativo de la cabeza.
 - Temblo rápido de ambas piernas al estar de pie.
- ¿Cuál de estos síntomas es muy frecuente como efecto secundario de la terapia con levodopa en la enfermedad de Parkinson?
 - Cefalea.
 - Ataxia.
 - Insomnio.
 - Discinesias (corea).
- ¿Cuál de las siguientes características es propia del temblor esencial?
 - Afecta a un hemicuerpo.
 - Suele empezar por las piernas.
 - Es de reposo y desaparece con el movimiento.
 - Es postural de ambas manos con refuerzo intencional.
- El blefaroespasmó es una variedad de:
 - Tic.
 - Corea.
 - Distonía.
 - Calambre.
- ¿Cuál es el fármaco más efectivo en el tratamiento sintomático de la corea en la enfermedad de Huntington?
 - Biperideno.
 - Pramipexol.
 - Tetrabenazina.
 - Amantadina.
- ¿Cuál de estos fármacos es de elección en el tratamiento del temblor esencial?
 - Gabapentina.
 - Pramipexol.
 - Levodopa.
 - Propranolol.
- Uno de estos fármacos puede producir un cuadro que simula la enfermedad de Parkinson:
 - Isoniacida.
 - Vincamina.
 - Cinarizina.
 - Carbamazepina.
- ¿Qué alteración neurofisiológica existe en los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson?
 - Hiperactividad del núcleo ventral lateral del tálamo.
 - Hipoactividad palidal.
 - Hiperactividad subtalámica.
 - Hipoactividad subtalámica.
- ¿Cuál de los siguientes síntomas o signos no es una manifestación cardinal de la enfermedad de Parkinson?
 - Rigidez.
 - Acinesia.
 - Temblo.
 - Depresión.
- ¿Cuál es el fármaco de elección para tratar las alteraciones motoras de la enfermedad de Parkinson?
 - Agonistas dopaminérgicos.
 - Levodopa.
 - Anticolinérgicos.
 - Amantadina.
- ¿Cuál es la causa más frecuente de parkinsonismo sintomático?
 - Fármacos.
 - Infecciones.
 - Tóxicos.
 - Hidrocefalia.
- ¿En qué momento está indicado el tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Parkinson?
 - Cuando lo pida el paciente.
 - Cuando se presenta buena respuesta a los fármacos pero con complicaciones motoras incapacitantes.
 - Si hay una respuesta pobre a los fármacos con mucha discapacidad.
 - Cuando hay caídas.
- ¿Con qué fármaco se debe iniciar el tratamiento en los pacientes con enfermedad de Parkinson de más edad?
 - Levodopa.
 - Agonista dopaminérgico.
 - Anticolinérgico.
 - Amantadina.
- ¿Cuál es la causa más frecuente de temblor postural o de actitud?
 - Temblo esencial.
 - Temblo fisiológico exagerado.
 - Enfermedad de Parkinson.
 - Esclerosis múltiple.
- ¿Cuándo está indicada la cirugía en el temblor esencial?
 - Siempre.
 - Nunca.
 - Cuando no hay respuesta a los fármacos.
 - En personas jóvenes.

Respuestas

- Correcta: *a*. Las distonías focales afectan sobre todo al territorio craneal y al brazo, suelen ser idiopáticas, no se generalizan y su tratamiento con toxina botulínica es sintomático, no curativo.
- Correcta: *b*. El temblor parkinsoniano característico es de reposo y de un hemicuerpo. Los supuestos *a* y *b*

- son propios del temblor esencial. El supuesto d es un temblor específico generalmente idiopático.
3. Correcta: *d*. Las discinesias coreicas aparecen en la mayoría de los pacientes parkinsonianos por efectos de la estimulación crónica dopaminérgica.
 4. Correcta: *d*. Los supuestos de *a* y *c* son propios del temblor parkinsoniano, que también puede empezar por las piernas.
 5. Correcta: *c*. El espasmo de ambos orbiculares de los ojos o blefaroespasmos es una forma frecuente de distonía que a menudo se extiende a otros músculos del territorio de la cara, de la boca y del cuello.
 6. Correcta: *c*. La tetrabenazina es un antidopaminérgico aprobado para el tratamiento de la corea en la enfermedad de Parkinson. Los otros supuestos son tratamiento para la enfermedad de Parkinson y algunos pueden agravar la corea.
 7. Correcta: *d*. El propranolol y la primidona son los fármacos de elección en el tratamiento del temblor esencial.
 8. Correcta: *c*. La cinarizina, como otros fármacos antagonistas del calcio y neurolepticos, puede producir parkinsonismo.
 9. Correcta: *c*. El déficit dopaminérgico nigroestriatal provoca una hiperactividad subtalamopalidal que redundará en una inhibición talamocortical que provoca la acinesia.
 10. Correcta: *d*. La depresión es prevalente en la enfermedad de Parkinson y a menudo precede a la aparición de los síntomas motores, pero no se considera un síntoma cardinal.
 11. Correcta: *b*. El fármaco más eficiente y beneficioso en el control de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson es la levodopa, que reponen el déficit dopaminérgico estriatal. Los agonistas dopaminérgicos también son útiles.
 12. Correcta: *a*. La causa más frecuente de parkinsonismo secundario es la iatrogenia producida por fármacos antidopaminérgicos.
 13. Correcta: *b*. La estimulación cerebral profunda está indicada si el paciente tiene buena respuesta a los fármacos dopaminérgicos pero asociada a fluctuaciones o discinesias. Si no responde a los fármacos, tampoco lo hará a la estimulación. Las caídas o el deterioro cognitivo no responden a la estimulación o la contraindican.
 14. Correcta: *a*. En los pacientes con enfermedad de Parkinson de más de 70 años el fármaco de elección es la levodopa, porque con los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos hay mayor riesgo de hipotensión ortostática y alteraciones psiquiátricas (delirios y alucinaciones).
 15. Correcta: *b*. El temblor fisiológico exagerado inducido por estrés, fatiga, enfermedades metabólicas, fármacos o factores tóxicos como el alcohol es la causa más frecuente de temblor postural o de actitud.
 16. Correcta: *c*. La estimulación del núcleo motor del tálamo es muy efectiva en el control del temblor esencial, pero solo está indicada si no hay respuesta al tratamiento farmacológico.

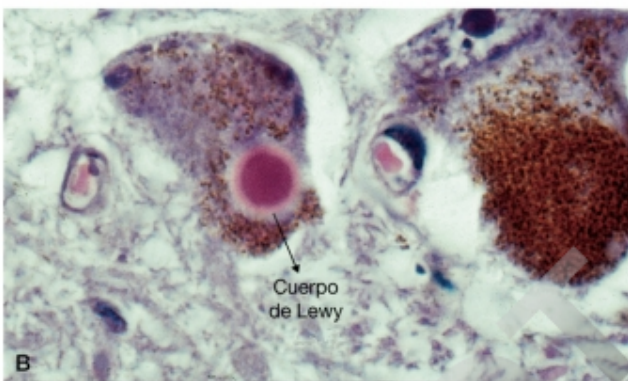


Figura e18.1 Enfermedad de Parkinson. **A.** Corte mesencefálico. Palidez de la sustancia negra en un paciente con EP (*derecha*) comparado con un control (*izquierda*). **B.** Cuerpo de Lewy clásico en el citoplasma de una neurona de la sustancia negra (hematoxilina-eosina).

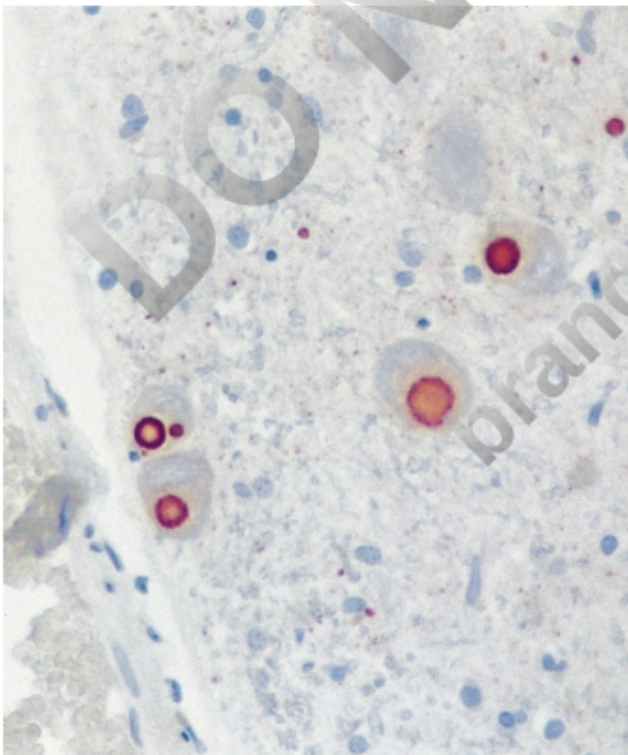


Figura e18.2 Cuerpos de Lewy. Inmunohistoquímica para α -sinucleína.

PARKINSON

MICROGRAFÍA

Las hojas del árbol figueta del viento son
BASAL

Las hojas del anaranjado figueta del viento son
TRIHEXIFENIDIL

Las hojas del Olivo figueta del viento son
AMANTADINE

Las hojas del invernizo figueta del viento son
L-DOPA



Figura e18.3 Mejoría de la micrografía de la enfermedad de Parkinson con los diferentes fármacos.

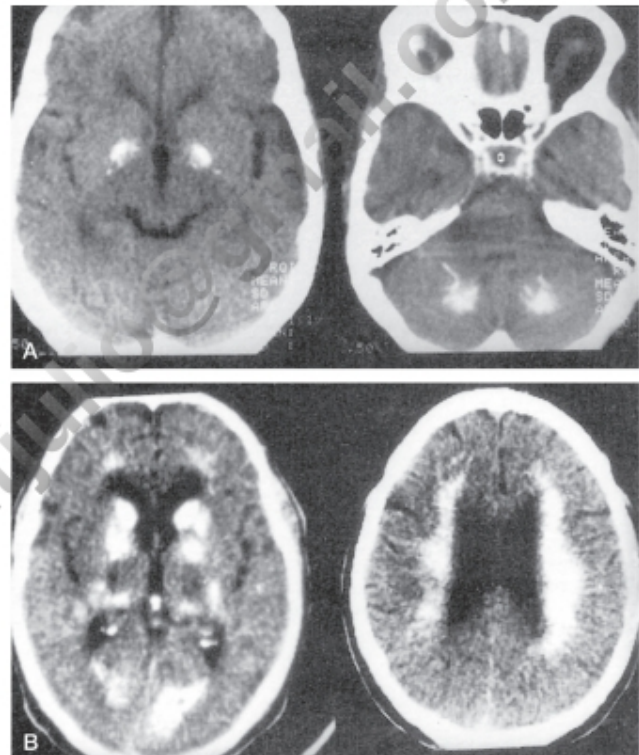


Figura e18.4 **A.** Calcificaciones lenticulodentadas idiopáticas familiares (enfermedad de Fahr). **B.** Calcificaciones extensas secundarias a hipoparatiroidismo.

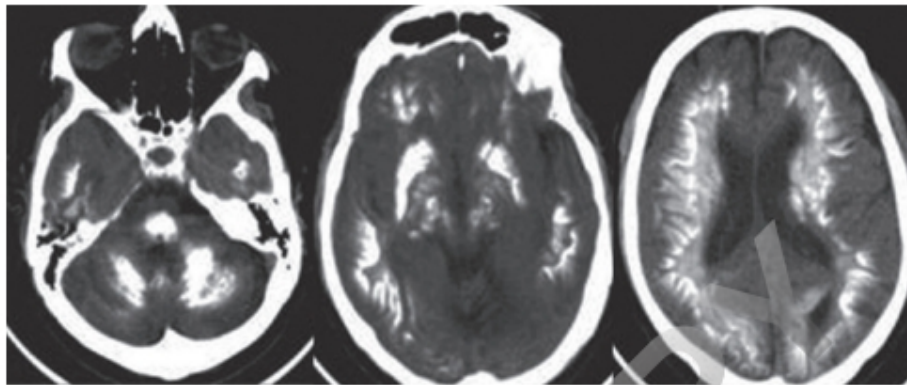


Figura e18.5 Calcificaciones familiares idiopáticas o enfermedad de Fahr en los núcleos dentados del cerebelo, los ganglios basales y la sustancia blanca subcortical. El cuadro clínico incluye parkinsonismo, movimientos anormales y deterioro cognitivo.

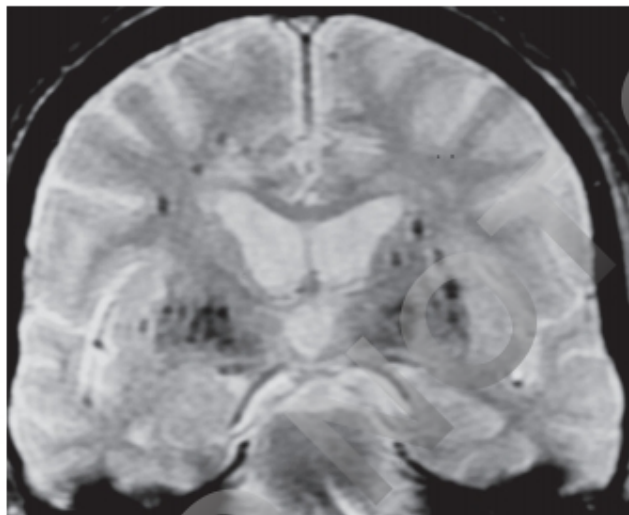


Figura e18.6 Parkinsonismo vascular. RM en secuencia eco de gradiente. Numerosas lagunas que contienen hemosiderina en los ganglios de la base y subcorticales en un paciente hipertenso.



Figura e18.8 Electrodo de estimulación bilateral en el núcleo subtalámico.

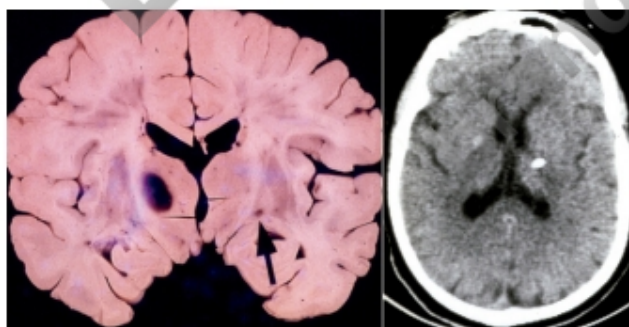


Figura e18.7 Cirugía ablativa clásica en la enfermedad de Parkinson. La diana tradicional era el núcleo ventral lateral del tálamo, que se podía hacer con seguridad en un solo lado, pero su lesión bilateral producía con frecuencia una grave distonía. Para obviar ese problema, el profesor Gillingham propuso hacer una talamotomía de un lado y una palidotomía del otro, como se refleja en la imagen anatómica (izquierda) y en la TC (derecha).



Figura e18.9 Parálisis supranuclear progresiva. Atrofia del tronco cerebral, sobre todo del tegmento (izquierda) frente a un caso control (derecha). Compárese con la RM del mismo paciente de la figura 18.9.



Figura e18.10 Parálisis supranuclear progresiva. Atrfia macroscópica del cerebelo (derecha) frente a un caso control (izquierda).

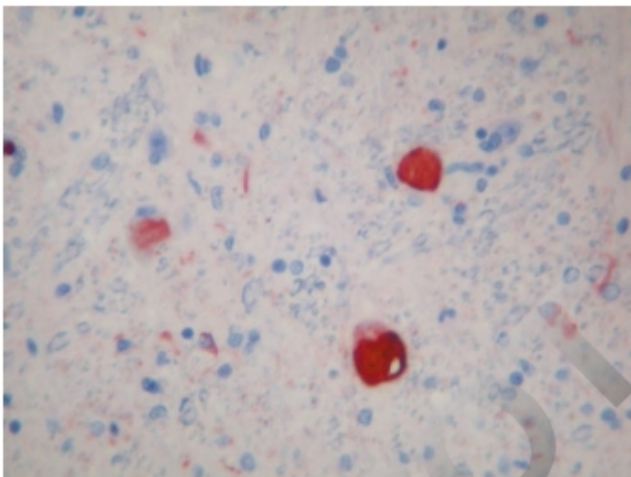


Figura e18.11 Parálisis supranuclear progresiva. Inclusiones tau-positivas (degeneración neurofibrilar globosa) en las neuronas de la sustancia reticular del tronco.

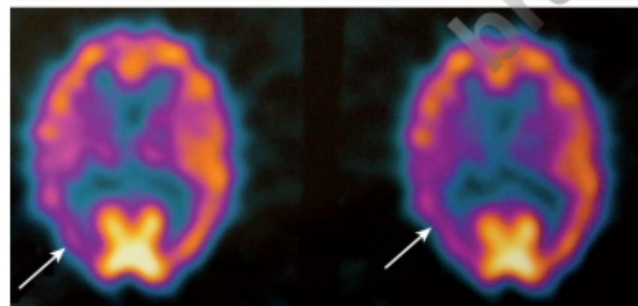
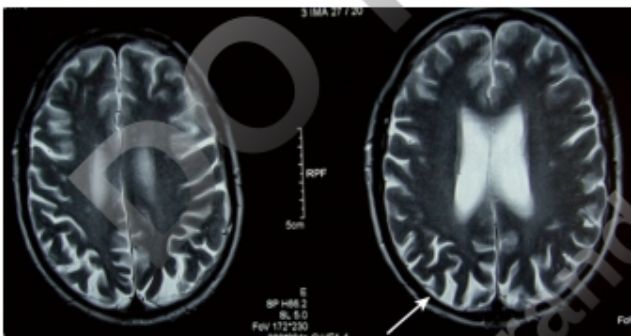


Figura e18.12 Síndrome corticobasal con síndrome de mano ajena y apraxia ideomotora. Moderada atrfia cortical parietal de predominio derecho en la RM con hipoperfusión en la SPECT-HMPAO.

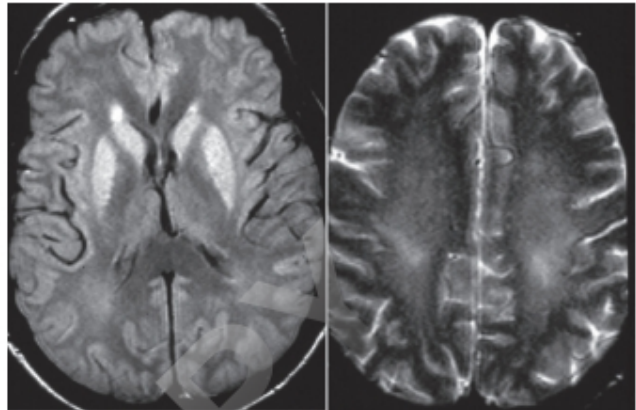


Figura e18.13 Degeneración hepatolenticular adquirida. Paciente con cirrosis alcohólica que desarrolla un cuadro de temblor, coreoatetosis y deterioro cognitivo. Lesiones de los ganglios basales y de la sustancia blanca hemisférica.

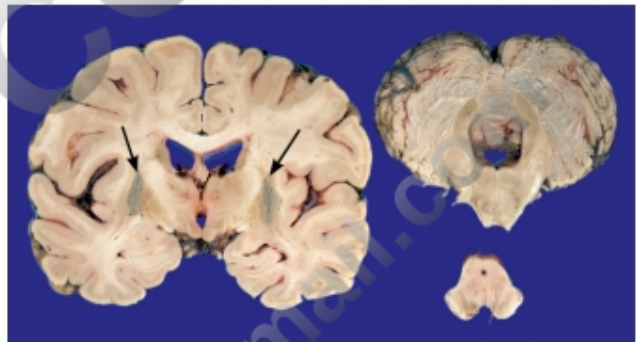


Figura e18.14 Atrfia multisistémica. Atrfia y despigmentación de los putámenes. Palidez de la sustancia negra. Atrfia del puente y del cerebelo.

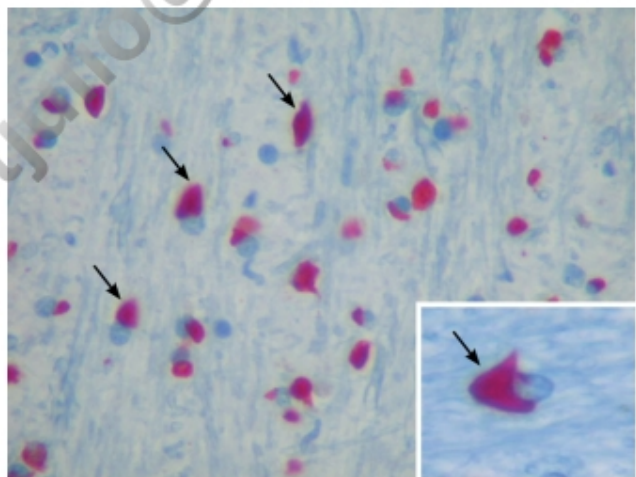


Figura e18.15 Atrfia multisistémica. Inclusiones citoplásmicas gliales en la cápsula interna. Inmunohistoquímica para alpha-sinucleína.



Figura e18.16 Atrofia multisistémica. Signo de la cruz (*hot-cross-bun sign*) en la protuberancia, imagen de RM.

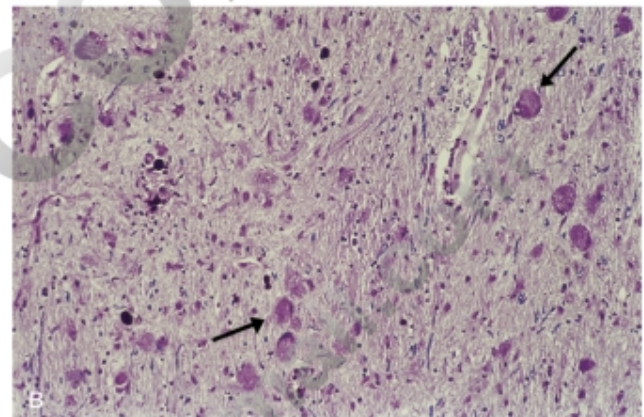
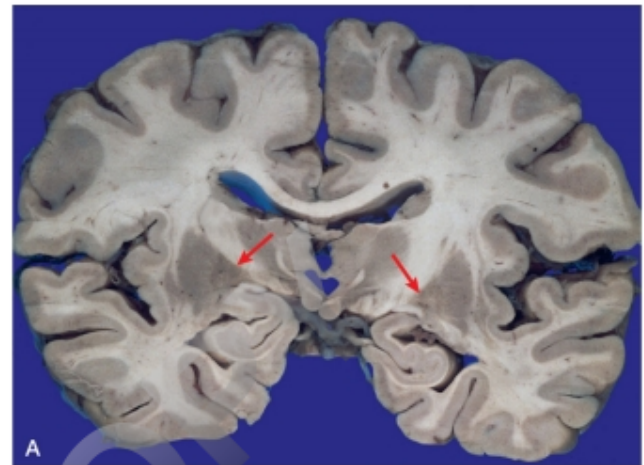


Figura e18.18 Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro idiopática. **A.** Atrofia y coloración ocre de los globos pálidos. **B.** Esteroides axonales (*flechas*) y grumos ferrocálcicos en el globo pálido (Klüver-Barrera).

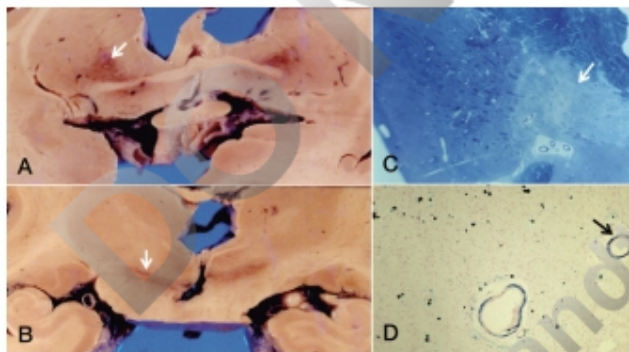


Figura e18.17 Degeneración neuronal con acumulación de hierro idiopática (esporádica). **A y B.** Coloración ocre del globo pálido y de la sustancia negra. **C.** Atrofia y desmielinización total del globo pálido mientras que el putamen es normal (tinción de mielina). **D.** Depósito de hierro teñido de azul en forma de granos libres y en la pared de los vasos (tinción de Perls).

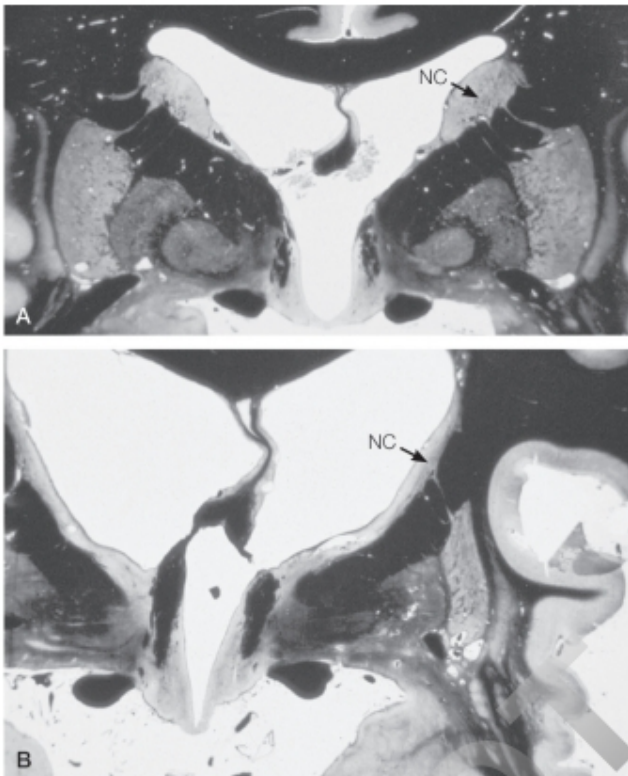


Figura e18.19 **A.** Caso control. Corte coronal de los ganglios basales. Tinción de mielina. **B.** Enfermedad de Huntington. Gran atrofia de los núcleos caudado (NC) y menor del putamen. Dilatación ventricular secundaria.

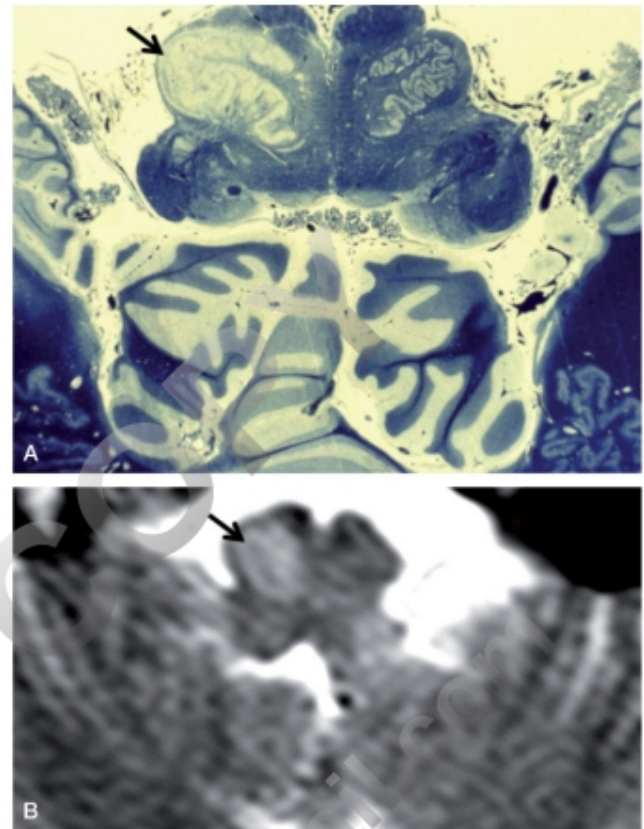


Figura e18.21 Hipertrofia olivar. **A.** Imagen macroscópica en una tinción de mielina. **B.** Imagen de RM. **C.** Histología de una oliva normal. **D.** En la oliva hipertrofica hay pérdida de neuronas y gliosis. Algunas neuronas degeneradas tienen grandes vacuolas (*inserto*).

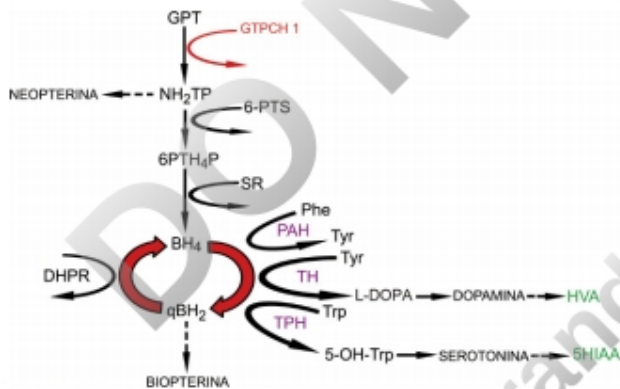


Figura e18.20 Vías metabólicas de la síntesis de levodopa (L-DOPA) implicadas en la patogenia del síndrome de la distonía sensible a la levodopa.

Tabla e18.1 Clasificación genética de la enfermedad de Parkinson (EP) y otros síndromes parkinsonianos

Denominación	Transmisión	Cromosoma	Gen	Cuerpos de Lewy	Fenotipo
Park 1	AD	4q21-22	SNCA <i>α-sinucleína</i>	Sí	Inicio variable, L-DOPA +, DCL
Park 2	AR	6q25,2-27	<i>Parkina</i>	No/Sí	Inicio típico juvenil, L-DOPA +, casos igual que EP idiopática
Park 3	AD	2p13	¿?	Sí	EP típica
Park 4	AD	4p21	Triplicación de SNCA	Sí	Inicio precoz, L-DOPA +, DCL
Park 5	AR	4p14	<i>UCH-L1</i>	No	EP típica
Park 6	AR	1p35-p36	<i>PINK1</i>	Sí	Parkinsonismo juvenil
Park 7	AR	1p32-36	<i>DJ1</i>	Sí	Parkinsonismo juvenil
Park 8	AD	12p11.2q13	<i>LRRK2/dardarina</i>	Sí/no	EP clásica
Park 9	AR	1p36	<i>ATP13A2</i>	No	Enfermedad de Kufor-Rakeb
Park 10	Susceptibilidad	1p32	¿?	Sí	EP típica
Park 11	AD	2q	No <i>GIGYF2</i>	¿?	EP tardía
Park 12	Ligada al cromosoma X Susceptibilidad	Xq21-q25	¿?	¿?	EP juvenil
Park 13	Susceptibilidad	2p	<i>OMI/HTRA2</i>	¿?	EP típica
Park 14	AR	22q13-1	<i>PLA2G6</i>	No	Parkinsonismo-distonía juvenil
Park 15	AR	22q12-q13	<i>FBXO7</i>	No	Parkinsonismo-distonía-síndrome piramidal juvenil
Park 16	Susceptibilidad	1q32	¿?	Sí	EP típica
Park 17	AD	16q11.2	<i>VPS35</i>	¿?	EP típica
Park 18	AD o susceptibilidad	3q27.1	<i>EIF4G1</i>	Sí	EP típica
Park 19	AR	1p31.3	<i>DNAJC6</i>	¿?	Parkinsonismo infantojuvenil
Park 20	AR	21q22.11	<i>SYNJ1</i>	¿?	Parkinsonismo juvenil
Park 21	AD	3q22.1	<i>DNAJC13</i>	Sí	EP típica
No asignado	AD	7p11.2	<i>CHCHd2</i>	¿?	EP típica
No asignado	AD	2	<i>GIGYF2</i>	¿?	EP tardía
Formas hereditarias sin acrónimo Park					
	Desconocida	5q	<i>Sinfilina 1</i>	¿?	EP típica
	Desconocida	2q	<i>Nurr1 (NR4A2)</i>	¿?	EP típica
	AR	15q25	<i>POLG1</i>	¿?	EP típica
	Susceptibilidad	1q21	<i>GBA</i>	Sí	EP típica
	AR	20p13-p12.3	<i>PANK-2</i>	Sí/no	NBIA-1. Park/distonía
	AR	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	No	NBIA-2. Park/distonía
	AR	2p13	<i>DCTN1</i>	No	Síndrome de Perry
	AD	12q24	<i>SCA2</i>	No	Ataxia/PARK
	AD	14q24.3	<i>SCA3</i>	No	Ataxia/PARK/polineuropatía (enfermedad de Machado-Joseph)
Otras variedades asociadas a demencia					
FTDP	AD	17	<i>tau</i>	No	Demencia + parkinsonismo + ELA
FTDP	AD	17	<i>GRN</i>	No	Demencia-parkinsonismo-DCB

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; AS, α-sinucleína; DCB, degeneración corticobasal; DCL, demencia con cuerpos de Lewy; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; FTDP, demencia frontotemporal con parkinsonismo; GBA, glucocerebrosidasa; GRN, progranulina; SCA, atrofia cerebelosa; UCH-L1, ubiquitina carboxilterminal hidrolasa.

Tabla e18.2 Mecanismos patogénicos de las diferentes mutaciones relacionadas con la enfermedad de Parkinson

Mecanismo	Gen(es)
Agregación de las proteínas	<i>SNCA</i> <i>MAPT (tau)</i>
Tráfico de las proteínas y membranas	<i>VPS35</i> <i>DNAJC13 (REM-8)</i> <i>LRRK2</i> <i>GAK</i> <i>RAB7L1</i> <i>RAB39B</i>
Estructura de las neuritas	<i>LRRK2</i> <i>MAPT (tau)</i>
Sistema ubiquitina-proteasoma	<i>Parkin</i> <i>FBXO7</i> <i>SCA3 (ataxin-3)</i>
Función mitocondrial	<i>Parkin</i> <i>PINK1</i> <i>DJ-1</i> <i>CHCHD2</i> <i>POLG1</i> <i>SREBF1</i>
Sistema lisosomal-autofagia	<i>LRRK2</i> <i>VPS35</i> <i>DNAJC13 (REM-8)</i> <i>ATP13A2</i> <i>GBA</i> <i>SCARB2 (LIMP-2)</i>
Función sináptica y neurotransmisión dopaminérgica	<i>SNCA</i> <i>LRRK2</i> <i>SYNJ1</i> <i>GCH1</i> <i>STX1B</i>
Propagación <i>prion-like</i>	<i>SNCA</i>

Tabla e18.3 Datos de ayuda en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson y la atrofia multisistémica con parkinsonismo (AMS-P)

criterio	Enfermedad de Parkinson	AMS-P	
Clínica	Temblo de reposo típico y unilateral (o asimétrico)	Ausencia de temblor o temblor atípico Acinesia generalizada Incontinencia urinaria precoz, impotencia sexual, hipotensión ortostática Estridor nocturno	
RM	Disminución de la sustancia negra compacta	Disminución de la sustancia negra compacta Alteración de la señal del putamen Atrofia del tronco y del cerebelo	
PET	Binding receptores D2	Normal	
	Captación de fluorodopa	Disminuida en el putamen Normal en el caudado	Disminuida en todo el estriado
	Metabolismo de la glucosa	Normal	Disminuido en el estriado (y en el cerebelo)
SPECT	β -CIT	Disminuido en el estriado	Disminuido en el estriado
	IBZM	Normal	Disminuido en el putamen
	MIBG cardíaco	Patológico	Normal
Ecografía transcraneal	Hiperecogenicidad de la sustancia negra	Normal	
EMG del esfínter anal	Normal	Signos de denervación	
β -CIT, [(123I)] β -CIT (2 β -carbometoxi-3 β -(4-iodofenil) tropano); IBZM, yodo-123-benzamida; MIBG, metayodo-bencil guanidina.			

Tabla e18.4 Rasgos diferenciales entre el temblor esencial y el temblor parkinsoniano

Característica	Temblor esencial	Temblor parkinsoniano
Antecedentes familiares	Muy frecuentes	Infrecuentes
Comienzo y evolución típica	Uni- o bilateral (manos)	Hemicorporal (mano y pierna)
Otros segmentos afectados (cabeza, boca, laringe)	Muy frecuentes	Menos frecuentes
Situación en que está presente	Postural y de acción	Reposo, marcha, cálculo mental
Movimiento predominante en la muñeca	Flexoextensión	Pronosupinación
Temblor postural	Sin latencia	Con latencia («reemergente») cuando está presente
Frecuencia	Variable según edad	4-6 Hz
Ritmo	Asíncrono entre ambas manos	Síncrono entre ambos hemisferios
Reciprocidad EMG	A menudo no (descargas simultáneas agonistas y antagonistas)	Generalmente sí (descargas alternantes agonistas y antagonistas)
Sensibilidad al alcohol	Sí	No

Tabla e18.5 Diagnóstico diferencial entre los principales síndromes rígido-acinéticos

Síndrome	Datos clínicos más específicos	Exámenes complementarios de apoyo
Enfermedad de Parkinson (cuerpos de Lewy)	Comienzo unilateral (hemicorporal) con temblor típico de reposo. Buena respuesta a la levodopa	Denervación simpática cardíaca en la SPECT-MIBG
Degeneración corticobasal	Comienzo unilateral con mano parética-aprática-distónica, mioclonías, signo de la mano ajena	Atrofia focal frontoparietal en la RM o defecto metabólico focal en la PET-FDG/SPECT-HMPAO
Atrofia multisistémica	Comienzo generalizado. Temblor atípico. Disautonomía precoz (incontinencia de orina, impotencia, hipotensión ortostática)	Atrofia pontocerebelosa en la RM con «signo de la cruz» en la protuberancia. Atrofia y alteración de la señal en la RM en el putamen
Parálisis supranuclear progresiva	Paresia supranuclear en la mirada inferior. Inestabilidad postural y caídas precoces. Amimia extrema (ausencia de parpadeo). Blefaroespasma/apraxia párpados	Atrofia del mesencéfalo y del cerebelo en la RM
Parkinsonismo vascular	Antecedente de ictus menores y de predisposición arteriosclerosa (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, cardiosclerosis). Predominio de los síntomas en las piernas. Marcha a <i>petit pas</i> precoz. Signos piramidales asimétricos. Paresia seudobulbar (risa y llanto espasmódicos)	Infartos lacunares en los ganglios de la base. Leucoaraiosis extensa subcortical
Parkinsonismo farmacológico	Antecedente de exposición a fármacos antidopaminérgicos. Intensa acatisia. Combinación de discinesia coreica, parkinsonismo y temblor atípico en ambas manos. Crisis oculogiras	RM y SPECT-DaTSCAN normales

Tabla e18.6 Características principales de las distonías hereditarias

Designación	Tipo de distonía	Herencia	Locus	Gen
DYT 1	Generalizada, comienzo precoz	AD	9q	TOR1A
DYT 2	Generalizada, comienzo precoz	AR	Desconocido	Desconocido
DYT 3	Parkinsonismo-distonía (síndrome de Lubag)	Recesiva ligada al cromosoma X	Xq	TAF1 (¿?)
DYT 4	Disfonía	AD	19p	TUBB4A
DYT 5a/DYT 14	Sensible a la levodopa	AD	14q	GCH1
DYT 5b	Sensible a la levodopa	AR	11p	TH
DYT 6	Comienzo en la adolescencia, fenotipo mixto	AD	8p	THAP1
DYT 7	Cervical del adulto	AD	18p	Desconocido
DYT 8	PNKD-1	AD	2q	MR-1
DYT 10	PKD-1	AD	16p-q	PRRT2
DYT 11	Distonía mioclónica	AD	7q	SGCE
DYT 12	Distonía de comienzo rápido	AD	19q	ATP1A3
DYT 13	Multifocal/segmentaria del adolescente	AD	1p	Desconocido
DYT 15	Distonía mioclónica	AD	18p	Desconocido
DYT 16	Generalizada de comienzo precoz con parkinsonismo	AR	2p	PRKRA
DYT 17	Adolescente, focal	AR	20p-q	Desconocido
DYT 18/DYT 9	PED	AD	1p	SLC2A1
DYT 19	PKD-2	AD	16q	Desconocido
DYT20	PNKD-2	AD	2q	Desconocido
DYT 21	Multifocal del adulto	AD	2q	Desconocido
DYT 23	Cervical del adulto	AD	9q	CIZ1
DYT 24	Craneocervical del adulto	AD	11p	ANO3
DYT 25	Cervical del adulto	AD	18p	GNAL
DYT 26	Distonía mioclónica	AD	22q	KCTD17

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; PED, discinesia desencadenada por el ejercicio; PKD, discinesia paroxística cinesigénica; PNKD, discinesia paroxística no cinesigénica.

Tabla e18.7 Datos principales de la clasificación fisiopatológica de las mioclonías

Tipo	EEG	EMG	Promediación retrógrada en el EEG	PES	Respuestas reflejas
Cortical	Variable. Posibles descargas epileptiformes	Descargas típicas < 75 milisegundos	La onda aguda focal de 10-40 milisegundos precede a la mioclonía	Aumentados	Reflejo C en reposo ±
Corticocortical	Punta-onda generalizada	Descargas < 100 milisegundos	La punta precede a la mioclonía	A veces aumentados	Reflejo C en reposo ±
Subcortical-supraespinal	Inespecífico	Variables. En algunos casos con descargas prolongadas	Negativa	Normales	A veces respuesta refleja al sonido
Medular	Normal	Descargas > 100 milisegundos Pueden ser rítmicas Posibles signos de denervación	Negativa	Normales	Variable
Periférica	Normal	Descargas variables Posibles signos de denervación	Negativa	Normales	Normal

Tabla e18.8 Diferencias principales entre el temblor o mioclonía rítmica del velo del paladar idiopático y el sintomático

Característica	Temblor del velo esencial	Temblor del velo sintomático
Causa	Desconocida	Lesiones focales, degeneraciones cerebelosas
«Clic» audible	Sí	No
Músculo activo	Tensor del velo del paladar (V par)	Elevador del velo del paladar (IX y X pares)
Otros músculos	No (solo cavidad oral)	Sí (ojos, cara, suelo de la boca, cuello, diafragma, etc.)
Efecto del sueño	Puede desaparecer	Se mantiene
Lesión RM	No	Sí
Hipertrofia de la oliva	No	Sí

Tabla e18.9 Datos principales para el diagnóstico de los trastornos funcionales del movimiento

Síndrome	Datos sugestivos de trastorno funcional	Datos sugestivos de trastorno orgánico	Exámenes complementarios
Distonía (en general)	Inconsistencia en la localización y gravedad	Gesto antagonista	Ninguno
	Comienzo súbito	Comienzo progresivo	
	Postura fija en reposo Postura fija desde el inicio Resolución inmediata con toxina botulínica o sugestión	—	
Tortícolis	Predominio de laterocolis con elevación del hombro ipsilateral y depresión del contralateral	—	Ninguno
Distonía del pie	Sin relación con el ejercicio ni crisis paroxísticas Extensión del primer dedo y flexión de los otros	—	Ninguno
Distonía de la mano	Respeto los dedos 1 y 2 (pinza) con flexión de los otros	Afecta a los dedos 1 y 2	Ninguno
Distonía/discinesia de la cara	Cierre de un ojo y elevación de la ceja contralateral	Reducción de la hendidura palpebral o cierre de los párpados con elevación de la ceja ipsilateral	Ninguno
	Resistencia a la apertura pasiva del párpado	Sin resistencia a la apertura	
	Paresia de la hemicara con desviación contralateral de la lengua	Paresia de la hemicara con desviación ipsilateral de la lengua	
Tic	Comienzo tardío	Comienzo en la infancia	EEG: el potencial premovimiento sugiere un origen funcional
	Ausencia de síntomas previos	Sensaciones previas y necesidad interna de hacer el movimiento	
	Incapacidad de suprimirlos	Se suprimen fácilmente durante un tiempo	
Temblor	Variabilidad (amplitud, frecuencia, localización, dirección) con la atención o el movimiento balístico de la otra mano	Pico de frecuencia constante, rítmico, no influye con la distracción	Registro EMG
	Variabilidad inducida por el ritmo del explorador (<i>entrainment</i>)	No	
	Desaparece en un segmento y aparece en otro (<i>whack a mole sign</i>)	No	
Parkinsonismo	Lentitud (bradicinesia) sin reducción de amplitud	Reducción de la amplitud con el movimiento repetido	SPECT-DaTSCAN
	Bradicinesia en movimientos voluntarios y no en automáticos (desvestirse o levantarse)	Igual en ambos movimientos	
	Hipertonía sin rueda dentada; se reduce con la distracción	Hipertonía con rueda dentada; aumenta con la distracción o con los movimientos contralaterales (Froment)	
	Temblor variable; se reduce durante la marcha	El temblor persiste o aparece en la marcha y aumenta con la latencia en la postura	

(Continúa)

Tabla e18.9 Datos principales para el diagnóstico de los trastornos funcionales del movimiento (cont.)

Síndrome	Datos sugestivos de trastorno funcional	Datos sugestivos de trastorno orgánico	Exámenes complementarios
Mioclonías	Lentas, complejas	Muy breves	EMG: funcionales > 500 ms EEG: promediación retrógrada + en las de origen cortical EEG: potencial premovimiento + en las funcionales PES: pueden ser de gran amplitud
	Axiales y faciales	—	
Marcha/desequilibrio	Patrón inusual/abigarrado	Patrones conocidos	Ninguno
	Movimientos compensatorios exagerados (abraza al explorador, se echa sobre los muebles)	Busca apoyo sin aspavientos	
	Puede no mejorar con ayuda (lucha o empuja al explorador)	Puede mejorar con mínima ayuda	
	Mejora con la sugestión o la distracción	No mejora	

Modificado de Barbey y Aybeck, *Curr Opin Neurol*. 2017;30:427-34.

CUADRO e18.1 Enfermedades hereditarias principales que cursan con la asociación de parkinsonismo y distonía

Distonía sensible a la levodopa (DYT 5a y 5b)
Distonía-parkinsonismo (SLC6A3)
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Huntington juvenil
PARK-2 (*parkin*)
PARK-6 (*PINK1*)
PARK-7 (*DJ-1*)
PARK-9 (enfermedad de Kufor-Rakeb)
PARK-14 (*PLA2G6*)
PARK-15 (*FBXO7*)
DYT 3 (Lubag)
DYT 12 (parkinsonismo-distonía de comienzo rápido)
DYT 16
Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (*PANK-2*, *PLA2G6* y otros genes)
Neuroferritinopatía
Síndrome SENDA (*static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood*)
SPG11 (paraplejía espástica con cuerpo calloso delgado)
Mutaciones en *POLG* (distonía, parkinsonismo, oftalmoparesia, ataxia, temblor del paladar, neuropatías sensitivas)

CUADRO e18.2 Principales causas de calcificaciones bilaterales de los ganglios basales

Hipoparatiroidismo primario y posquirúrgico
Seudohipoparatiroidismo
Hipertiroidismo
Intoxicación por monóxido de carbono
Infecciones del sistema nervioso central (sida o citomegalovirus en los niños)
Síndrome de Down
Lupus eritematoso diseminado
Citopatías mitocondriales
Intoxicación crónica por plomo
Radioterapia
Calcificaciones familiares idiopáticas (de tipo Fahr)

CUADRO e18.3 Clasificación general de los tics y alteraciones relacionadas con ellos

Tics fisiológicos

Manierismos
Gesticulaciones

Tics patológicos

Primarios

Esporádicos:

- Tics motores o fonatorios transitorios (< 1 año)
- Tics motores o fonatorios crónicos (> 1 año)
- Tics esporádicos crónicos de comienzo en el adulto
- Síndrome de Tourette

Hereditarios:

- Síndrome de Tourette
- Neuroacantocitosis
- Distonías primarias
- Enfermedad de Huntington

Secundarios

Tóxicos: monóxido de carbono

Farmacológicos: dopaminérgicos, carbamazepina

Infecciones: encefalitis, corea de Sydenham

Alteraciones del desarrollo

Alteraciones relacionadas con los tics

Esteretotipias

Síndrome de hiperactividad

Estado compulsivo

Síndrome de sobresalto

Trastornos autolesivos

CUADRO e18.4 Criterios diagnósticos del síndrome de Gilles de la Tourette

Síndrome definido

Presencia de tics múltiples (motores y fonatorios), no es preciso que sean de forma conjunta. Pueden ser diarios o intermitentes durante > 1 año, con cambios de tipo, frecuencia y complejidad

Comienzo antes de los 21 años

Falta de otras explicaciones etiopatogénicas

Se precisa constatación clínica de los tics

Síndrome probable

Tipo 1: cumple todos los requisitos del síndrome definido, excepto el cambio de frecuencia y de la complejidad de los tics y la fecha de comienzo

Tipo 2: cumple todos los requisitos del síndrome definido, excepto el primero de los listados. Incluye un único tic motor con tics fonatorios o motores múltiples con posibles tics fonatorios