

Tics y síndrome de Gilles de la Tourette

B. Tijero-Merino, J.C. Gómez-Esteban, J.J. Zarranz

TICS Y SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Resumen. Introducción. El síndrome de Tourette es un trastorno neurológico caracterizado por múltiples tics motores y vocales. Afecta al 1-2% de los niños en edad escolar y es el trastorno de movimiento más frecuente en edad pediátrica. Los tics son movimientos intermitentes, repetitivos, rápidos y estereotipados, precedidos de una sensación premonitrice que impulsa al realizar el movimiento, se suprimen a voluntad y pueden persistir durante todas las fases del sueño. Frecuentemente se asocian a trastornos neuropsiquiátricos como los trastornos por déficit de atención/hiperactividad y los trastornos obsesivo-compulsivos. Pueden simular casi cualquier trastorno del movimiento. Desarrollo. Se piensa que el origen de la enfermedad está en una disfunción de los ganglios basales, pero a día de hoy no se conocen las causas genéticas o ambientales que la producen. El tratamiento se basa en terapias educacionales, farmacológicas e incluso quirúrgicas en función del síntoma más incapacitante. Los agonistas alfa₂-adrenérgicos y los neurolepticos son los fármacos de primera elección. Los neurolepticos deben administrarse con precaución y en dosis bajas debido a sus potenciales efectos adversos. Conclusión. Es importante un tratamiento adecuado de cara a mejorar la calidad de vida y la función psicosocial de los pacientes afectados por esta enfermedad. [REV NEUROL 2009; 48 (Supl 1): S17-20]

Palabras clave. Gilles de la Tourette. Neurolepticos. PANDAS. Tics. Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

INTRODUCCIÓN

La palabra 'tic' se utiliza tanto para designar un signo clínico como un trastorno del movimiento [1]. Como signo, los tics son movimientos rápidos y estereotipados, precedidos de una sensación mental o corporal que impulsa al paciente a realizar el movimiento. El síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es el trastorno por tics más frecuente en la edad pediátrica y su incidencia se estima en 0,03-1,6% [2].

Arateus de Capadocia los describió por primera vez en el año 200 d. C. En el siglo XIX, Gilles de la Tourette describió el cuadro clínico –que posteriormente llevaría su nombre– en nueve pacientes que tenían tics motores y fónicos. Este autor describió además la ecolalia, la ecopraxia, la palilalia y los síntomas obsesivo-compulsivos [3].

Tanto Charcot como Gilles de la Tourette consideraron los tics y el SGT como una enfermedad heredodegenerativa progresiva y diferenciada de la histeria [4]. Sin embargo, durante un siglo permaneció la visión psicoanalista de psiquiatras como Freud, quienes consideraban los tics y el SGT como una enfermedad de la voluntad. A partir de los años sesenta, con la introducción del haloperidol y la respuesta de los tics a este fármaco, la descripción de formas secundarias a encefalitis y traumatismos, y la de formas hereditarias, llevó a afirmar su base orgánica [4].

INCIDENCIA

Los tics son el trastorno del movimiento más frecuente en pediatría. La prevalencia del SGT se estima en torno a 200 casos

por cada 100.000 niños. Aunque existe variación entre los diferentes estudios epidemiológicos, se estima que del 4 al 23% de los niños presenta tics antes de la pubertad. Son más frecuentes en varones que en mujeres, con una proporción de 3 a 1. En un estudio descriptivo realizado por el servicio de neuropediatría de nuestro centro, la incidencia de tics fue similar a la descrita en estudios previos, de los cuales el 59,4% fue SGT, el 8,5% tic crónico múltiple y el 32% tic simple [5]. La edad media de inicio de los síntomas se situó a los 7 años, con una mayor frecuencia en los varones para padecer este trastorno (relación de 4 a 1). La remisión del cuadro clínico estaba claramente relacionada con la edad de inicio y la duración de los síntomas, siendo más refractarios los de inicio más joven y de mayor duración. El tratamiento recibido por los pacientes no determinaba la desaparición del cuadro. En este mismo trabajo se describía que el 34% tenía trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y el 17% presentaba un trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). La presencia de ambos trastornos no modifica la evolución de los tics.

La aparición de tics *de novo* en la edad adulta es infrecuente, y la mayoría son persistencias de tics infantiles [6-8]. Probablemente, aquéllos que los presentan *de novo* hayan olvidado haberlos presentado durante su infancia. Sin embargo, en un estudio descriptivo del Center for Movement Disorders, del Columbia Presbyterian Medical Center, el 5,4% de los pacientes con tics (22 de 411) había consultado en edades superiores a los 21 años. En 9 de estos 22 pacientes se demostró historia de tics en la infancia y en seis se encontró un factor ambiental como causa identificable del tic (uno tras exposición a cocaína, dos tras traumatismo craneoencefálico por accidente de tráfico, un tic cefálico después de una hiperextensión del cuello tras levantar pesos, uno tras tratamiento con neurolepticos, uno desarrolló un tic fónico tras faringitis grave).

Se podría resumir que los tics que aparecen en la edad adulta resultan probablemente más sintomáticos o secundarios, y que son más frecuentes de lo que inicialmente se había descrito [9].

Aceptado: 23.12.08.

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital de Cruces. Barakaldo, Vizcaya, España.

Correspondencia: Dra. Beatriz Tijero Merino. Servicio de Neurología. Hospital de Cruces. Pl. Cruces, s/n. E-48903 Barakaldo (Vizcaya). E-mail: beatriz_tijero@hotmail.com

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

CLASIFICACIÓN

Tics como síntoma

Simple

- Motores:
 - a) *Clónico*: parpadeo, inspirar, esnifar, aclarar la garganta.
 - b) *Tónico*: elevar el hombro, cerrar los párpados unos segundos.
 - c) *Distónico*: extensión del cuello, contractura de la cara.
- Fónicos.

Complejos

Secuencia de movimientos que puede englobar diferentes partes del cuerpo, como puede ser: agitar las piernas, tocar una pared, tocarse la nariz y carraspear. Estos tics pueden ser difíciles de diferenciar de una compulsión. Rasgos que pueden ayudar a diferenciarlos son: su naturaleza estereotipada, la sensación premonitoria del tic y la ausencia de pensamientos obsesivos que es característica en el TOC [10].

Sensitivos

Sensación repetitiva y estereotipada sin movimiento.

Tics como trastorno del movimiento

Según su duración

- *Transitorios*: duración entre un mes y un año.
- *Crónicos*: más de un año sin períodos libres superiores a tres meses.
- *SGT*: consiste en la combinación de múltiples tics motores e historia de al menos un tic vocal con una duración superior a un año y sin períodos de remisión superiores a tres meses. Los síntomas aparecen antes de la edad adulta (21 años). Los tics fónicos pueden manifestarse como carraspeo, ladrido, gruñido, etc. La coprolalia y la copropraxia pueden ser los síntomas más llamativos, pero no suponen un peor valor pronóstico. No tienen por qué ser tics graves.

Según su naturaleza

- *Primarios*: esporádicos o hereditarios.
- *Secundarios*: enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Halleorden-Spatz, neuroacantocitosis, porfiria, neurolipidosis, enfermedad de Lyme, encefalitis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, corea de Sydenham, PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus*), fármacos (antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos, antiepilépticos, psicoestimulantes), monóxido de carbono, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, poscirugía, etc.

TRASTORNOS ASOCIADOS

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

El TOC tiene una gran prevalencia en pacientes con tics y entre sus familiares (28-67% de los pacientes con SGT según diferentes estudios) [11]. En pacientes con TOC + tics predominan la obsesión por el orden, la simetría, la 'arritmomanía' y el fenómeno *just-right* (realizar algo un número de veces determinado). El temor a la suciedad o contaminación se manifiesta raramente.

Para su evaluación, han demostrado ser de utilidad cuestionarios como el de Leyton y la escala de obsesividad-compulsividad de Yale-Brown.

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

Lo presentan el 40-50% de los pacientes con SGT (frente al 5-10% de la población general) [11], generalmente precede en 2-3 años a la aparición de los tics.

Otros

Se han descrito defectos en procesos cognitivos: lectoescritura y cálculo [12]. Diferentes estudios psicopatológicos han encontrado una alta prevalencia (64%) de trastornos de personalidad, depresión y ansiedad.

ETIOLOGÍA

Es fácil afirmar hoy en día que este cuadro clínico tiene una base genética, ya que la prevalencia en familiares de primer grado es diez veces superior a la población normal, y estudios en gemelos monocigóticos de SGT han demostrado una concordancia de casi el 90%. A pesar de los esfuerzos encaminados a encontrar el gen o genes implicados, aún no se ha descubierto ningún gen susceptible de ser relacionado con esta enfermedad.

Hasta la fecha se habían barajado varias localizaciones:

- *Brazo largo del cromosoma 11*. Propuesto a partir de un estudio de ligamiento en una familia franco-canadiense. Sin embargo, este hallazgo no fue confirmado en otros estudios.
- *Cromosoma 13*. Sugerido a partir de un paciente con SGT portador de una inversión *de novo* del gen *SLITRK1* [13], que codifica para una proteína transmembrana que estimula el crecimiento de las dendritas.
- *Otras*. Se ha realizado un amplio estudio genético de ligamiento por un consorcio internacional [14] en el que se estudiaron 238 familias, con un total de 2.040 individuos utilizando dos diagnósticos: tic crónico y SGT. Se rastrearon 390 marcadores de todo el genoma, encontrándose una fuerte asociación (*linkage*) en el brazo corto del cromosoma 2. No se observaron evidencias de susceptibilidad a padecer SGT sobre el gen *SLITRK1*.

No sólo los trastornos por tics tienen una base genética, también los trastornos comórbidos tienen un mismo patrón genético. Familiares de personas con SGT presentan una frecuencia significativamente más alta de depresión, trastorno bipolar, TDAH, trastorno del aprendizaje y alteraciones conductuales [15]; por lo tanto, un mismo gen con diferente expresión y penetrancia puede ser el causante de los tics y los trastornos asociados.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo por el cual se producen los tics es aún desconocido. El estudio de los tics permite aplicar modelos de funcionamiento que expliquen tanto el componente motor como el cognitivo-emocional de la conducta. Alteraciones funcionales de los circuitos [16] que dirigen información desde la corteza a los ganglios basales, y desde éstos, a través del tálamo, de vuelta a la corteza cerebral, podrían explicar este cuadro clínico:

- *Estudios post mortem y con resonancia magnética volumétrica*: muestran una hipoplasia de determinadas áreas en los ganglios basales como el núcleo caudado y de otras estructuras como el cuerpo calloso.
- *Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)*: muestran un aumento de la actividad metabólica en la corte-

za asociativa (área lateral promotora y área motora suplementaria) y la región mesencefálica. En cambio, se objetiva una disminución de la actividad metabólica en el núcleo caudado y el tálamo. Este patrón de reducción metabólica concomitante del tálamo y el estriado se podría explicar por una reducción de la actividad en la vía indirecta del circuito motor, que daría como resultado una disminución de la actividad del núcleo subtalámico [17].

- *Empleo de PET con racloprida* [18]: se ha podido observar un marcado aumento de captación del radioligando por parte del receptor de la dopamina presináptico estriatal. Esta hipótesis se vio reforzada por posteriores estudios con PET con dihidrotetrabenacina [19]. Los trabajos usando SPECT cerebral con yodo-benzamida (IBZM) han mostrado un aumento de la captación de los receptores dopaminérgicos D_2 en la región del núcleo caudado [11].

Estos datos apoyan la idea de que en el SGT está aumentada la función presináptica de la dopamina a pesar de que no se ha demostrado la existencia de un aumento significativo en la densidad de los terminales presinápticos. Se presupone una regulación anormal de la liberación y captación de dopamina. La hiperactividad de las vías corticoestriado-talamocorticales tendría como consecuencia la desinhibición de estos circuitos, que a nivel motor se expresarían como tics y compulsiones, y en el ámbito del circuito límbico y frontal se expresarían como parte de los síntomas obsesivos y trastorno de la atención.

INMUNOLOGÍA

Diferentes estudios señalan al PANDAS como posible causa del SGT. Se ha relacionado con una infección por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (SBGA). Los epítomos de las proteínas M del estreptococo presentan una reacción cruzada con proteínas del sistema nervioso humano, especialmente con los ganglios basales. Ello puede ser importante en diferentes patologías neurológicas como corea de Sydenham, distonía, enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos, y diferentes síntomas del SGT.

Los primeros casos descritos de PANDAS muestran algunas características diferenciales. Por este motivo se han propuesto unos criterios diagnósticos: presencia de tics, TOC o alteraciones en el comportamiento que ocurren entre los 3 años de edad y la pubertad, y el cuadro debe de haberse iniciado bruscamente después de una infección documentada de SBGA. El diagnóstico diferencial de PANDAS debería incluir: encefalitis, enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares, tóxicos y la presencia de procesos expansivos intracraneales, entre otros. El tratamiento sintomático no difiere del resto de tics y SGT. Si está documentada la infección estreptocócica, se recomienda el uso de antibióticos, aunque no hay evidencia de que mejoren el pronóstico de los tics. Las investigaciones se están centrando en medidas terapéuticas de tipo inmunológico como la plasmaféresis [20,21] y la administración de inmunoglobulinas [21].

TRATAMIENTO

El primer paso para iniciar un correcto tratamiento consiste en identificar los tics (tipo, cronicidad, localización, etc.), determinar los trastornos asociados (ansiedad, trastornos de la personalidad, depresión, TOC o TDAH) y evaluar su gravedad basada en la repercusión en la vida del individuo. En la mayoría de los

casos, los pacientes no necesitan tratamiento específico de los tics, basta con una adecuada información al paciente y sus familiares y descartar trastornos secundarios. Cuando los tics interfieren con la calidad de vida de los pacientes y las terapias educativas no han sido efectivas, puede ser necesario el tratamiento farmacológico. Es importante conocer que el objetivo del tratamiento no es eliminar los tics, ya que ninguno es totalmente efectivo, en la fase aguda, sino mejorar la vida social, familiar y emocional de los pacientes.

Se han utilizado principalmente dos grupos de fármacos en el tratamiento de los tics: los neurolépticos y los agonistas α_2 -adrenérgicos [22].

Los neurolépticos continúan siendo los fármacos más efectivos. Actúan bloqueando los receptores postsinápticos D_2 de la dopamina, incrementando la actividad de la vía indirecta del circuito motor. Su desventaja principal reside en los numerosos efectos adversos asociados: sedación, depresión, aumento de peso, hepatotoxicidad, las discinesias/distonía agudas y tardías, parkinsonismo, síndrome neuroléptico maligno, alargamiento del intervalo QT y la interacción con otros fármacos como los antidepresivos o la clonidina. El haloperidol y la pimocida son los únicos aprobados por la Food and Drug Administration [23].

Los neurolépticos atípicos presentan un perfil de seguridad mayor con menos efectos adversos [22].

Los α_2 -agonistas clonidina o guanfacina han demostrado no sólo ser útiles para mejorar los tics, sino también para el TDAH.

Se ha sugerido la utilidad del clonacepam como tratamiento adyuvante, aunque hay que tener en cuenta sus efectos adversos limitantes, como la sedación.

Un nuevo fármaco como el donepecilo podría estar justificado por la disfunción colinérgica estriatal encontrada en estos pacientes. En un trabajo reciente [24] se comparó la respuesta al donepecilo en pacientes con tics crónicos y TDAH. El 50% de los pacientes mejoró de los tics; no así del TDAH. No obstante, destaca que el 65% sufrió algún tipo de efecto secundario.

Otros fármacos han demostrado su eficacia en estudios no controlados, por lo que su utilidad en esta indicación es, por el momento, controvertida. Entre ellos se encuentran los siguientes: flutamida (antagonista no esteroideo de los andrógenos), desipramina, atomoxetina, topiramato, baclofeno, levetiracetam, parches de nicotina, etc.

La elección del fármaco, la dosis y la duración del tratamiento se ve dificultada por la propia historia natural de los tics, con empeoramientos y mejoría espontáneos, lo que dificulta determinar si un tratamiento está siendo efectivo. En determinados tics focales puede ser útil el uso de toxina botulínica. En los últimos años, la estimulación cerebral profunda está resurgiendo como herramienta efectiva en muchos trastornos del movimiento. En concreto, en los tics se han utilizado diferentes dianas terapéuticas como el globo pálido, el núcleo *accumbens* y el núcleo centromediano/parafascicular del tálamo [25].

En conclusión, el SGT representa una entidad que refleja el nexo de unión existente entre los trastornos del movimiento y síntomas complejos de la esfera psiquiátrica como son las obsesiones-compulsiones o los trastornos por déficit de atención. Aunque a día de hoy son muchos los interrogantes que plantea esta enfermedad, los avances en los conocimientos sobre genética, imagen funcional, fisiopatología y terapéutica aclararán mucho no sólo sobre el origen de esta entidad, sino también sobre la base orgánica de muchos trastornos psiquiátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Álvarez, E. Tics y trastorno de Gilles de la Tourette. Barcelona: Ars Médica; 2007.
2. Marcus D, Kurlan R. Tics and its disorders. *Neurol Clin* 2001; 19: 735-58.
3. Lees AJ. Georges Gilles de la Tourette. The man and his times. *Rev Neurol (Paris)* 1986; 142: 808-16.
4. Kushner HI, Luzzatti C, Finger S. A perplexing document in the early history of Gilles de la Tourette syndrome: Melotti's rendition of a 'Lecture of Charcot' (including a complete translation from the Italian with commentary). *J Hist Neurosci* 1999; 8: 5-20.
5. García-Ribes A, Martí-Carrera I, Martínez-González MJ, Garaizar C, Prats-Viñas JM. Factores que influyen en la remisión a corto plazo de los tics en niños con síndrome de Gilles de la Tourette. *Rev Neurol* 2003; 37: 901-3.
6. Shapiro AK, Shapiro E, Wayne H. Birth, developmental, and family histories and demographic information in Tourette's syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1972; 155: 335-44.
7. Burd L, Kerbeshian J, Wikenheiser M, Fisher W. Prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in North Dakota adults. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 787-8.
8. Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, Leipzig G, Carr WC. Adult tics in Gilles de la Tourette's syndrome: description and risk factors. *Neurology* 1992; 42: 784-8.
9. Chouinard S, Ford B. Adult onset tic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 738-43.
10. Shavitt RG, Hounie AG, Rosario-Campos MC, Miguel EC. Tourette's syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29: 471-86.
11. Peterson B, Leckman J, Arnsten A, Anderson G, Staib L, Gore J, et al. Neuroanatomical circuitry. In Leckman J, Cohen D, eds. *Tourette syndrome: tics, obsessions, compulsions*. New York: John Wiley; 1999. p. 230-60.
12. Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD. The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann Neurol* 1987; 22: 383-5.
13. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 2005; 310: 317-20.
14. The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1428-36.
15. Comings DE, Comings BG. A controlled family history study of Tourette's syndrome, III: Affective and other disorders. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 288-91.
16. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
17. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Dhawan V, Budman C, et al. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology* 1997; 48: 927-34.
18. Cummings DD, Singer HS, Krieger M, Miller TL, Mahone EM. Neuropsychiatric effects of guanfacine in children with mild Tourette syndrome: a pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 325-32.
19. Albin RL, Koeppe RA, Bohnen NI, Nichols TE, Meyer P, Wernette K, et al. Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology* 2003; 61: 310-5.
20. Louge L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1120-6.
21. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354: 1153-8.
22. Qasaymeh MM, Mink JW. New treatments for tic disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 465-73.
23. Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1057-62.
24. Cubo E, Fernández-Jaén A, Moreno C, Anaya B, González M, Kompolti K. Donepezil use in children and adolescents with tics and attention-deficit/hyperactivity disorder: an 18-week, single-center, dose-escalating, prospective, open-label study. *Clin Ther* 2008; 30: 182-9.
25. Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 339-44.

TICS AND GILLES DE LA TOURETTE SYNDROME

Summary. Introduction. *Tourette syndrome is a neurologic disorder characterized by involuntary vocal and motor tics. It affects around 1 to 2% of school-age children and is the most common movement disorder in paediatric age. Tics are involuntary or semivoluntary, sudden, brief, intermittent, repetitive movements (motor tics) or sounds (phonic tics). It is often associated with psychiatric comorbidities, mainly attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. Given its diverse presentation, Tourette's syndrome can almost mimic many hyperkinetic disorders, making the diagnosis challenging at times.* Development. *The etiology of this syndrome is thought to be related to basal ganglia dysfunction and many clues have been pursued, both genetic and environmental factors, but no compelling major contribution to the pathogenesis of the disease has yet emerged. Treatment can be behavioural, pharmacologic, or surgical, and is dictated by the most incapacitating symptoms. Alpha-2-adrenergic agonists are the first line of pharmacologic therapy, but dopamine-receptor-blocking drugs are required for multiple, complex tics. Dopamine-receptor-blocking drugs are associated with potential side effects.* Conclusion. *Appropriate diagnosis and treatment can substantially improve quality of life and psychosocial functioning in affected patients. [REV NEUROL 2009; 48 (Supl 1): S17-20]*

Key words. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Gilles de la Tourette. Neuroleptic drugs. Obsessive-compulsive disorder (OCD). PANDAS. Tics.