

**SINDROME DE GILLES DE LA TOURETTE:
DISCUSION A PROPOSITO DE UNA CASUISTICA**

Por CARLOS COSENTINO, LUIS TORRES* y
JUAN MANUEL CUBA**

RESUMEN

Se presenta ocho pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette, tres de los cuales presentan antecedentes familiares de tics motores sugiriendo la transmisión genética del mismo. Se revisa las hipótesis actuales sobre la etiología, fisiopatología y bioquímica de este síndrome.

SUMMARY

We report eight patients with Gilles de la Tourette's Syndrome. Three of them have relatives with motor tics suggesting a genetic etiology. We review the hypothesis concerning etiology, pathophysiology and biochemistry of this disorder.

PALABRAS-CLAVE: Síndrome de Gilles de la Tourette, tics, genética.

KEY-WORDS: Tourette's Syndrome, tics, genetics.

INTRODUCCION

El síndrome de GILLES DE LA TOURETTE (SGT), descrito por vez primera por ITARD en 1825 y posteriormente por GILLES DE LA TOURETTE en 1885, se ca-

racteriza por la presencia de múltiples tics motores y vocales, en algunos casos asociados a trastornos del comportamiento^{3,10}. En el Perú, la primera publicación sobre el tema la realiza WARTHON en 1987, a propósito de un caso¹⁸. Debido al especial interés que ha adquirido este síndrome, fundamentalmente por los avances en neurobioquímica y neurogenética, comunicamos una casuística preliminar sobre el SGT.

* Departamento de Neurología y Gerontología del Instituto de Ciencias Neurológicas. Jr. Ancaash 1271, Lima

SUJETOS Y METODO

Se presenta ocho pacientes con el SGT hospitalizados en el Departamento de Neurología y Gerontología del Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trellles Montes" (ICN) que cumplieran los criterios del Manual Estadístico y Diagnóstico de Enfermedades Mentales vigente (DSM III-R)¹: a) edad de presentación antes de los 21 años; b) presencia de tics motores repetidos, involuntarios, recurrentes y sin propósito; c) variabilidad en intensidad a lo largo de semanas o meses; d) presencia de múltiples tics vocales; e) duración no menor de un año.

Seis pacientes fueron de sexo femenino y dos del sexo masculino, entre nueve y veintidos años. Para fines de diagnóstico diferencial se realizó, cuando fue posible, algunos exámenes auxiliares tales como tomografía cerebral, electroencefalograma y dosaje de ceruloplasmina sérica. La respuesta terapéutica se valoró fundamentalmente en el efecto sobre el tic motor, el tic vocal y los trastornos del comportamiento, y para esto se tomó en cuenta la apreciación subjetiva del paciente así como la observación clínica.

RESULTADOS

La edad de inicio de los síntomas fue en promedio, de 5.5 años (rango 3 a 10). Todos presentaron un tiempo de enfermedad no menor a un año. El grado de instrucción fue variable.

Dos pacientes tuvieron un hermano, respectivamente, con tic ocular (casos 2 y 4) y en otro, tanto el padre como el abuelo presentaban tics motores (caso 8). Todos los pacientes eran diestros. Tres

presentaron enuresis como antecedente. Ninguno presentó sonambulismo (Tabla 1).

En el cuadro clínico se evaluó tics motores, tics vocales, y trastornos del comportamiento (Tabla 2). Los tics motores fueron variables en su distribución y los más frecuentes fueron parpadeo, sacudida de hombros y cabeza, movimientos de pies y manos. Los tics vocales observados con más frecuencia fueron gruñidos y coprolalia. Entre los trastornos del comportamiento se observó: irritabilidad, hipercinesia, inatención y tendencia al aislamiento.

Los exámenes hematológicos y bioquímicos de rutina fueron normales. Asimismo el dosaje de ceruloplasmina sérica. El estudio del LCR en cuatro pacientes fue normal. Se realizó electroencefalograma a todos los pacientes, encontrándose tres trazados anormales con ondas lentas difusas. Se realizó TAC en el caso 6, cuyo resultado fue normal.

En relación al tratamiento, se utilizó haloperidol a dosis variables de 0.5 a 7.5 mg en siete casos y clonazepam en un caso. Se observó respuesta favorable con disminución de los tics motores y vocales en cuatro casos (casos 1, 6, 7 y 8), un paciente mejoró los tics motores pero no los vocales ni los trastornos del comportamiento (caso 3), en un paciente sólo mejoró el componente de comportamiento (caso 4). Dos pacientes no experimentaron mejoría alguna con el tratamiento (casos 2 y 5) (Tabla 2).

DISCUSION

Este síndrome, considerado por varias décadas un trastorno psiquiátrico, es incluido también actualmente en el campo de la neurología. La verdadera

prevalencia es desconocida e imprecisa, y depende del criterio diagnóstico, pero ha sido estimada entre 0.1 a 1.0 por 1,000^{6,10}. En nuestros casos la edad de inicio no difiere de la encontrada a nivel mundial. Se comunica que en hombres es mayor la frecuencia que en mujeres en una proporción de 3:1, aunque la severidad es similar en ambos casos. No se ha comunicado predilección racial³. Es frecuente la presencia en algún familiar de múltiples tics motores o incluso de un SGT expresado parcialmente. Tres de nuestros casos tenían familiares de primer grado que presentaban tics motores simples.

El síntoma más importante es el tic, sea motor o vocal. El tic motor es rápido, súbito y sin propósito, ocurre como un evento aislado o en forma repetida. Los tics, en su mayoría, son clónicos pero también pueden ser de tipo tónicos o distónicos. Los músculos de la cara, hombros, cuello y respiratorios están frecuentemente afectados. Los tics motores pueden ser simples, como muecas faciales, protruir la lengua, sacudir la cabeza y parpadear, siendo este último el síntoma de inicio más frecuente de este síndrome. Pero también pueden ser complejos tales como tocar personas u objetos, saltar, patear y otros movimientos elaborados. La copropraxia y ecopraxia corresponden a una variedad de tics motores complejos.

El tic motor característicamente varía de intensidad, frecuencia y distribución regional; pueden ser suprimido o controlado por la voluntad aunque por tiempo no muy prolongado, característica que los diferencia de otros movimientos involuntarios. Se exacerba con la fatiga y el stress, y se alivia con la distracción y la concentración^{2,6}. En nuestros

pacientes los tics motores fueron variados, siendo los más frecuentes: sacudidas de hombros y parpadeo, los que estaban presentes en todos los casos y tenían además, la característica de ser fluctuantes en intensidad, coincidiendo de esta manera con otro de los criterios para el diagnóstico.

El SGT rara vez comienza con un tic vocal. Puede ser simple (aclaramiento de garganta, gruñidos, chillidos u otras vocalizaciones) o complejos que incluye frases de hasta tres o cuatro palabras. La coprolalia, palilalia y ecolalia son poco comunes. Los gruñidos y chillidos fueron los más frecuentes en nuestros pacientes. La coprolalia estuvo presente en 3 casos.

Un tercer grupo de síntomas en el SGT reúne a los trastornos del comportamiento. Los más frecuentes son el síndrome de hiperactividad con deficiencia de atención (SHDA), el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), y los comportamientos de autodestrucción o automutilación. Algunos de estos síntomas pueden presentarse hasta en 50% de pacientes con SGT e incluso preceder en algunos años la aparición de los tics².

Un claro componente genético es actualmente aceptado. Los estudios de segregación muestran que se trata de un solo gen mayor el que se trasmite de manera autosómica dominante con penetrancia reducida^{4,11,14}. Diversos estudios señalan una alta incidencia de otros trastornos en familias con SGT, tales como fenómenos obsesivo-compulsivos, síndrome de hiperactividad con deficiencia de atención, y tics motores crónicos postulándose que estos síntomas serían diferentes expresiones del gen implicado en el SGT^{11,14}. Actualmente se ha excluido aproximadamente el 80%

TABLA 1

Datos Demográficos

Caso	Sexo	Mano dominante	Edad inicio	Tiempo enferm.	Instruc.	Anteced. perinatales	Anteced. personal	Anteced. familiares
1	F	D	7	8	3° prim.	--	Enuresis	--
2	F	D	7	11	5° sec.	--	--	Hermano Tic ocular
3	F	D	5	17	Sup.	--	--	--
4	F	D	10	10	Sup.	--	--	Hermano Tic ocular
5	F	D	6	3	4° prim.	parto gemelar	--	Hermano gemelar normal
6	F	D	3	8	5° prim.	parto podálico	Enuresis	Transtorno psiquiátrico
7	M	D	3	6	5° prim.	prematureo	--	--
8	M	D	3	14	4° prim.	--	Enuresis	Padre y abuelo: Tics. Tío: DOC

TABLA 2

Datos Clínicos y Evolución

Caso	Tic Motor		Tic Vocal		Comportamiento		Tratam.	Evolución
	Facial	No Facial	Simple	Complejo	Doc	Otros		
1	Si	Si	Si	Coprolalia	No	--	Halop.	Fav.
2	Si	Si	Si	--	No	--	Halop.	Sin Variac.
3	Si	Si	Si	--	No	Inatención	Halop.	Fav.
4	Si	Si	Si	--	No	Irritabilidad Hiperactiv.	Halop.	Fav.
5	Si	Si	Si	--	No	Inatención Hiperactiv.	Halop.	Sin Variac.
6	Si	Si	Si	Coprolalia	No	Irritabil.	Halop.	Fav.
7	Si	Si	Si	Coprolalia	No	Hiperactiv.	Halop.	Fav.
8	Si	---	Si	--	No	Negativismo	Clonaz.	Fav.

del genoma autosómico humano en la búsqueda del gen implicado en el SGT¹³. Se menciona que una forma de SGT, la menos frecuente, tendría una localización en el cromosoma 18. Hay comunicaciones aisladas de asociación de SGT con alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales, entre ellas la delección del brazo corto del cromosoma 9¹⁷. En la actualidad la búsqueda del gen se centra en los cromosomas 6, 9, 14 y 16¹³.

El sustrato anatómico y los mecanismos neuroquímicos involucrados en este síndrome se encuentran en estudio. En base a observaciones clínico-farmacológicas, los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos estarían implicados en la génesis de este síndrome, fundamentalmente en el componente del tic.

Se postula la existencia de una hipersensibilidad del receptor dopaminérgico postsináptico a nivel estriado en el SGT. Pero es posible que otros neurotransmisores como GABA y serotonina tengan también una función importante en la etiopatogenia del síndrome. Recientemente se ha encontrado niveles reducidos de dinorfina en el globus pallidus de pacientes con SGT, involucrándose así al sistema de los opioides endógenos.

Hasta el presente no se ha encontrado alteraciones neuropatológicas o neuroquímicas claras en los estudios postmortem de pacientes con SGT a nivel de transmisores ni de receptores y es posible que la anomalía se encuentre a nivel del sistema de segundos mensajeros. Así, se ha encontrado reducción en las tasas de AMP cíclico e incremento del número de recaptadores de dopamina en tejido cerebral de pacientes con SGT¹⁶.

De ser así, se unificaría, los hallazgos de múltiples sistemas de neurotransmisores alterados en este síndrome, los que terminarían en una vía final común de segundos mensajeros.

En relación a la posible localización anatómica implicada en la génesis de este síndrome, un probable origen subcortical es sostenido por el hallazgo de OBESO *et al.*¹², quienes demostraron que los tics en el SGT no están precedidos por potenciales corticales premovimiento. FRANKEL & CUMMINGS⁵ encuentran anomalías neuro-oftalmológicas y disturbios oculares en el SGT similares a los observados en conocidas alteraciones de los ganglios basales como la corea de Huntington.

Los estudios neuroradiológicos (Tomografía computarizada, resonancia magnética) no han evidenciado anomalía estructural alguna. Sin embargo, los estudios funcionales cerebrales muestran resultados interesantes. Así, la tomografía por emisión de fotones (SPECT) muestra tasas de metabolismo disminuidas a nivel de los ganglios basales y la corteza orbitofrontal en pacientes con SGT, mientras que en pacientes con TOC estas tasas se encuentran incrementadas en dichas áreas¹⁵. Estos diversos estudios apuntan entonces, a una probable localización subcortical, principalmente en ganglios basales.

En relación a la decisión terapéutica en el SGT, deberá tenerse en cuenta que aproximadamente un 30% de pacientes presentan una remisión espontánea. Según el síntoma que predomine y la severidad del mismo se decidirá la droga a emplear. Los neurolépticos son los que mejor resultado brindan, sobretudo haloperidol y pimozide, que reducen efectivamente los tics motores y vocales,

aunque tienen poco efecto en los desórdenes del comportamiento⁸. La tetrabenazina, depletor reversible de las monoaminas presinápticas es efectiva en una variedad de trastornos del movimiento del tipo hipercinesias. En el SGT se ha informado beneficios moderados⁹.

Se han comunicado buenos resultados con el clonazepan y con la clonidina no sólo en relación a los tics sino también a las alteraciones del comportamiento. Otras drogas han sido empleadas para el tratamiento del SGT, destacando los bloqueadores de canales de calcio (nifedipina y flunarizina) para los tics motores, y los serotoninérgicos, como la fluoxetina, para el TOC.

CONCLUSIONES

El SGT, de naturaleza claramente hereditaria, posee un pleomorfismo de expresión clínica que ha sido reconocido en los últimos años. Por lo tanto, es de gran importancia la búsqueda de antecedentes familiares, no sólo de tics sino de otros trastornos del comportamiento,

como los fenómenos obsesivo-compulsivos o las hipercinesias, pues podrían corresponder a expresiones diferentes del mismo gen.

Creemos que así como existen formas de expresión del gen del SGT ya observadas, podrían existir otras no reconocidas ni precisadas aún, por lo que cualquier evento anormal que se repita en varios miembros de la familia de pacientes con el SGT deberá tomarse en cuenta.

El estado de conocimientos actual permite suponer que el sustrato anatómico del SGT se hallaría en los sistemas neuronales dopaminérgicos mesotelencefálicos, siendo probablemente el sistema mesoestriado responsable de los tics, mientras que los sistemas mesolímbicos y mesoneocortical son los responsables de los fenómenos obsesivo-compulsivos, la hiperactividad y la deficiencia de atención.

El tratamiento con haloperidol es aún el más efectivo para estos casos, sin embargo, el ensayo con otras drogas es válido.

RESUME

Nous rapportons 8 patients ayant un syndrome de Gilles de la Tourette dont 3 avaient des antécédents familiaux de tics moteurs évoquant une étiologie génétique. Les hypothèses étiologiques et physiopathologiques sont révisées.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden acht Patienten mit einem "Gilles de la Tourette"-Syndrom vorgestellt. Drei Patienten hatten Verwandte mit Ticks gehabt, was für eine mögliche genetische Ursache spricht. Es wurden die Etiologie, Physiopathologie und Biochemie diskutiert.

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1987): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. revised, APA, Washington DC.-
2. BRUUN, R & BUDMAN, C (1992): "The natural history of Tourette syndrome" *Adv. Neurol.*, 58: 1-6.-
3. BUTLER, I. J. (1984): "Tourette's syndrome, some new concepts", *Neurol. Clin.*, 2: 571-579.-
4. COMINGS, D.E. COMINGS, B.G. (1990): "A controlled family study of Tourette's syndrome", *J. Clin. Psychiatry*, 51 (7): 275-280.-
5. FRANKEL, M. & CUMMINGS, J.L. (1984): "Neuroophthalmological abnormalities in Tourette syndrome: functional and anatomic implications", *Neurology*. 34: 359-361.-
6. WIENER, W.J. & LANG, A.E. (Eds.) (1989): *Movement Disorders: a comprehensive survey*, pp. 531-568.-
7. HABER, S.N. *et al.* (1986): "Gilles de la Tourette's syndrome: a postmortem neuropathological and immunohistochemical study", *J. Neurol. Sci.*, 75: 225-241.-
8. JANKOVIC, J. (1986): "Recent advances in the management of tics". *Clin. Neuropharm.*, 9(2): 100-110.-
9. JANKOVIC, J. & ORMAN, J. (1988): "Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics and other dyskinesias", *Neurology*. 38: 391-394.-
10. JANKOVIC, J. (1992): "Diagnosis and classification of tics and Tourette syndrome". *Adv. Neurol.*, 58: 7-14.-
11. LECKMAN, J.F. & CHITTENDEN, E.H. (1990): "Gilles de la Tourette's syndrome and some forms of obsessive-compulsive disorder may share a common genetic diathesis". *L'Encephale.*, 16: 321-323.-
12. OBESO, J.A. *et al.* (1984): "Simple tics in Gilles de la Tourette's syndrome are not prefaced by a normal premovement EEG potential". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 735-738.-
13. PAKSTIS, A.J., HEUTNER, D., PAULS, D.L. *et al.* (1991) "Progress in the search of genetic linkage with TS: an exclusion map covering more than 50% of the autosomal genome". *Am. J. Hum. Genet.*, 48: 281-294.-
14. PAULS, D. & LECKMAN, J. (1986): "The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission". *N. Eng. J. Med.*, 315: 993-997.-
15. RIDDLE, M., RASMUSSEN, A., WOODS, S. & HOFFER, P. (1992): "SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette's syndrome". *Adv. Neurol.*, 58: 207-211.-
16. SINGER, H. (1992): "Neurochemical analysis of postmortem cortical and striatal brain tissues in patients with Tourette's syndrome". *Adv. Neurol.*, 58: 135-145.-
17. TAYLOR, L.D., KRIZMAN, D., JANKOVIC, J., *et al.* (1991): "9p monosomy in a patient with Gilles de la Tourette's syndrome". *Neurology*, 41: 1513-1514.-
18. WARTHON, D. (1987): "La enfermedad de Gilles de la Tourette, revisión a propósito de un caso". *Rev. Neuro-Psiquiat.*; 50: 36-46.