

Enfermedad de Huntington que simula síndrome de Tourette

H. Alonso^a, E. Cubo-Delgado^b, M.P. Mateos-Beato^a, J. Solera^c,
C.I. Gómez-Escalonilla^a, F.J. Jiménez-Jiménez^{a,d}

HUNTINGTON'S DISEASE MIMICKING TOURETTE SYNDROME

Summary. Aim. To report a patient with Huntington's disease, confirmed by a molecular genetic study, presenting with clinical features suggesting Tourette's syndrome. Case report. A thirty-years male with personal antecedents of perinatal hypoxia, but normal development; and family history (paternal grandfather) of 'abnormal repetitive movements of the upper limbs' of adult onset. He had multiple motor tics since teenage, and associated vocal tics, bruxism, and compulsions with auto- and heteroagresividad. Neurological examination showed motor tics in the orolingual area and occasional vocal tics. Neuropsychological examination showed a mild impairment of short-term memory and language. Analytical studies including blood smears to see acanthocytes and copper metabolism studies were normal, as it was a MRI imaging. The molecular genetic study of the patient showed 46 repeats of CAG triplets in the exon 1 of the IT-15 genes, while his father (who was asymptomatic) showed 40 repeats. It was not possible to study the paternal grandfather. Conclusions. The clinical onset of Huntington's disease mimicking Tourette's syndrome is infrequent. This diagnosis should be taken in mind in patients with possible Tourette's syndrome and atypical neuropsychiatric features. [REV NEUROL 2004; 39: 927-9]

Key words. Huntington's disease. Tourette's syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico de origen genético que se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por la presencia de tics motores y vocales. Además, con bastante frecuencia incluye entre sus manifestaciones un comportamiento obsesivo-compulsivo y trastorno por déficit de atención con hiperactividad [1-3].

Los criterios diagnósticos de los trastornos que cursan con tics, incluido el síndrome de Tourette, han sido redefinidos recientemente por el Grupo de Estudio sobre Clasificación del Síndrome de Tourette [4] y por el DSM-IV [5]. El cuadro clínico del síndrome de Tourette incluye la presencia de tics motores o vocales (constituyen el síntoma inicial en el 71% de los pacientes y tienen una intensidad cambiante a lo largo de la evolución de la enfermedad) y trastornos conductuales asociados, especialmente el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (32-50% de los casos) y el trastorno obsesivo-compulsivo (32-63% de los casos) [1].

La enfermedad de Huntington es una enfermedad hereditaria autosómica dominante y progresiva que se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por la presencia de trastornos del movimiento, alteraciones psiquiátricas y trastornos cognitivos [6-8]. El gen responsable de dicha enfermedad, denominado *IT-15*, se localiza en el brazo corto del cromosoma 4, y el defecto molecular consiste en la repetición de tripletes de nucleótidos citosina-adenina-guanina (CAG). En función del número de repeticiones de estos tripletes se determina o no la aparición de la enfermedad. En los cromosomas normales hay menos de 30

repeticiones, por encima de 39 repeticiones se considera que el gen es patológico, y entre 30 y 39 repeticiones se habla de un estado de 'portador' [9].

La edad de aparición de la sintomatología oscila entre los 10 y los 60 años, aunque lo más frecuente es que aparezca en edades medias de la vida; afecta de igual forma a hombres y a mujeres [10,11].

El trastorno del movimiento más típico asociado a la enfermedad de Huntington es la corea, seguido de otros como distonía y mioclonías. Los tics u otros síntomas típicos del síndrome de Tourette se han documentado raramente en pacientes con enfermedad de Huntington.

Presentamos un caso de un paciente que se diagnosticó y trató desde la adolescencia como síndrome de Tourette, cuya mala evolución desde el punto de vista psiquiátrico llevó a la realización de estudios para el cribado de causas de síndrome de Tourette secundario. El estudio genético molecular confirmó que, en realidad, se trataba de una enfermedad de Huntington con inicio precoz y atípico.

CASO CLÍNICO

El paciente es un varón de 31 años, con antecedentes familiares de un abuelo paterno que presentaba movimientos repetitivos de las extremidades en la edad adulta, sin otras alteraciones asociadas y sin ningún otro antecedente familiar de interés. Aunque nació de parto pretérmino, aproximadamente de 34 semanas, con posible sufrimiento perinatal e ingesta de meconio, el desarrollo psicomotor de los primeros años de vida fue aparentemente normal.

Este paciente fue valorado por primera vez en nuestra consulta en marzo de 2003 por un cuadro insidioso de tics motores desde la adolescencia, tics vocales desde tres años antes, bruxismo y compulsiones, como oler la comida repetidamente. Durante el año previo, los trastornos de conducta habían ido empeorando de forma progresiva, con comportamientos agresivos hacia sí mismo y hacia los demás, lo que había motivado una interrupción en sus ocupaciones laborales y una situación de aislamiento social y familiar. Los tics habían respondido de forma satisfactoria al tratamiento con olanzapina, Etumina[®] y topiramato, pero el control de las compulsiones y de otras alteraciones de la conducta era más difícil.

La exploración neurológica en el momento de la valoración inicial mostraba unos pares craneales normales, fuerza, tono, reflejos miotáticos, pruebas cerebelosas y marcha normales, así como la presencia de tics motores

Recibido: 29.07.04. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 08.09.04.

^a Departamento de Medicina-Neurología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. ^b Unidades de Neurología Clínicas de la Zarzuela y del Rosario. ^c Servicio de Bioquímica. Unidad de Genética Molecular. Hospital Universitario La Paz. ^d Neuro-Magister, S.L. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Félix Javier Jiménez-Jiménez. Marroquina, 14, 3º B. E-28030 Madrid. Fax: +34 913 280 704. E-mail: fjimenez.hupa@salud.madrid.org

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

simples en el área orolingual y tics vocales ocasionales. La valoración neuropsicológica puso de manifiesto un trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, así como un trastorno del ánimo deprimido (13 puntos en la escala de Hamilton). Obtuvo un buen rendimiento en las pruebas de orientación temporal y espacial, orientación derecha-izquierda, comprensión verbal, lectura simple, fluidez categorial, cálculo, razonamiento y memoria a corto plazo, praxias gráficas, unimanuales y bimanuales, y gnosias. Cometió algunos errores en recuerdo incidental, recuerdo diferido y secuencias alternantes manuales y gráficas. El lenguaje oral fue coherente, con fluidez disminuida.

Entre los exámenes complementarios, el estudio analítico general, las hormonas tiroideas, los estudios metabólicos del cobre y el frotis para acantocitos en la sangre periférica fueron normales, así como una resonancia magnética craneal. El estudio genético molecular para la enfermedad de Huntington mostró 46 repeticiones de tripletes CAG en el exón 1 del gen *IT-15*, dato diagnóstico de dicha enfermedad. El estudio genético molecular para la enfermedad de Huntington en el padre (asintomático) mostró la existencia de 40 repeticiones en el mismo gen. No fue posible realizar dicho estudio en el abuelo paterno.

Una vez se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Huntington de comienzo atípico y de herencia autosómica dominante por línea paterna, se realizó el ajuste de la dosis de medicación neuroléptica, con lo que se ha obtenido un buen control sintomático hasta el momento actual.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, sólo se han descrito dos casos de pacientes que

presentan como manifestación inicial de la enfermedad de Huntington síntomas típicos del síndrome de Tourette [12,13]. El diagnóstico de la enfermedad de Huntington en nuestro paciente se ha confirmado por genética molecular; el padre, por el momento, ha sido el portador asintomático, y ha presentado historia familiar de trastorno del movimiento por parte de su abuelo paterno.

Mientras que el locus genético de la enfermedad de Huntington está descrito desde el año 1993 [9], el *locus* genético de la enfermedad de Tourette aún no se ha descrito. Los tics aparecen raramente en los pacientes con enfermedad de Huntington [14,15], aunque el trastorno obsesivo compulsivo sí es frecuente, tanto en ésta como en el síndrome de Tourette [16,17]. Se ha hipotetizado que ambas enfermedades podrían ser el resultado de una disfunción de ciertas regiones del núcleo caudado [18-20] o estar en relación con un papel etiopatogénico de algunos aminoácidos excitatorios [21].

En conclusión, sugerimos que en aquellos pacientes diagnosticados de síndrome de Tourette, en los cuales existan datos clínicos o evolutivos atípicos, parece razonable descartar causas de síndrome de Tourette secundario, incluida la enfermedad de Huntington, la cual puede diagnosticarse con relativa facilidad mediante el estudio genético molecular correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz PJ, Zurdo M. Síndrome de Tourette. In Jiménez-Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, eds. Tratado de los trastornos del movimiento. Madrid: IM&C; 1998. p. 931-64.
2. Singer HS. Current issues in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2000; 15: 1051-63.
3. Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Síndrome de Gilles de la Tourette: espectro clínico y tratamiento. *Rev Neurol* 2003; 36: 679-88.
4. The Tourette Syndrome Classification Study Group. Definitions and classification of tic disorders. *Arch Neurol* 1993; 50: 1013-6.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed. Washington DC: American Psychiatry Press; 1994.
6. Carrasco LH, Mukherjee CS. Atrophy of corpus striatum in normal male at risk of Huntington's chorea. *Lancet North Am Ed* 1986; 1: 1388-9.
7. Paulsen JS, Zhao H, Stout JC, Brinkman RR, Guttman M, Ross CA, et al. Clinical markers of early disease in persons near onset of Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57: 658-62.
8. Aintervalo-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Rev Neurol* 2003; 37: 758-65.
9. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-83.
10. Folstein SE, Leigh RJ, Parhad IM, Folstein MF. The diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986; 36: 1279-83.
11. Siemers E. Huntington disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 308-10.
12. Jankovic J, Ashizawa T. Tourettism associated with Huntington's disease. *Mov Disord* 1995; 10: 103-5.
13. Angelini L, Sagro V, Erba A, Merello S, Lanzi G, Nardocci N. Tourettism as clinical presentation of Huntington's disease with onset in childhood. *Ital J Neurol Sci* 1998; 19: 383-5.
14. Lopera F, Pineda N, Moreno S, Duintervalo L, García F, Carvajal L, et al. Enfermedad de Huntington en familias antioqueñas. *Acta Neurológica Colombiana* 1999; 15: 87-96.
15. Murgod U, Saleem Q, Anand A, Brachmachari SK, Jain S, Muthane U. A clinical study of patients with genetically confirmed Huntington's disease from India. *J Neurol Sci* 2001; 190: 73-8.
16. Quarrel O, Harper P. The clinical neurology of Huntington's disease. In Harper P, ed. Huntington's disease. 2 ed. London: WB Saunders; 1996. p. 31-3.
17. Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983; 33: 1268-75.
18. Craufurd D, Thompson J, Snowden J. Behavioral changes in Huntington's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 219-26.
19. Morris M. Psychiatry aspects of Huntington disease. In Harper PS, ed. Huntington disease. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 81-126.
20. Mindham RHS, Steele C, Folstein MF, Lucas J. A comparison of the frequency of major affective disorder in Huntington's disease and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 1172-4.
21. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 310-4.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON QUE SIMULA SÍNDROME DE TOURETTE

Resumen. Objetivo. *Presentar un paciente con enfermedad de Huntington confirmada por estudio genético molecular, cuyos síntomas iniciales eran compatibles con el síndrome de Tourette.* Caso clínico. *Se trata de un varón de 31 años con antecedentes personales de sufrimiento perinatal y desarrollo psicomotor normal, y familiares (abuelo paterno) de movimientos repetitivos de las extremidades de comienzo en la edad adulta. Desde la adolescencia presentaba un cuadro de tics motores múltiples. Desde los 28 años, también presentaba tics vocales, bruxismo y cuadros compulsivos, algunos con autoagresividad y heteroagresividad. La exploración neurológica*

DOENÇA DE HUNTINGTON QUE SIMULA SÍNDROME DE TOURETTE

Resumo. Objetivo. *Apresentar um doente com doença de Huntington confirmada por estudo genético molecular, cujos sintomas iniciais eram compatíveis com a síndrome de Tourette.* Caso clínico. *Homem de 31 anos com antecedentes pessoais de sofrimento perinatal e desenvolvimento psicomotor normal e familiares (avô paterno) de movimentos repetitivos das extremidades com início na idade adulta. Desde a adolescência que apresentava um quadro de tiques motores múltiplos. Desde os 28 anos também tiques vocais, bruxomania e quadros compulsivos, alguns com auto e hetero agressividade. A exploração neurológica mostrou tiques motores*

mostró tics motores orolinguales y tics vocales ocasionales. El resto del examen neurológico fue normal. La valoración neuropsicológica mostró una leve alteración de la memoria a corto plazo y del lenguaje. La analítica, incluidos frotis para acantocitos y estudio metabólico de cobre, fue normal, así como la resonancia magnética craneal. El estudio genético molecular para la enfermedad de Huntington del paciente mostró 46 repeticiones de tripletes CAG en el exón 1 del gen IT-15, y en el del padre (asintomático), reveló 40 repeticiones. No fue posible realizar dicho estudio al abuelo paterno. Conclusiones. No es frecuente la aparición de enfermedad de Huntington simulando el síndrome de Tourette. Este diagnóstico debería tenerse en cuenta en los pacientes con posible síndrome de Tourette y con características neuropsiquiátricas atípicas. [REV NEUROL 2004; 39: 927-9]

Palabras clave. Enfermedad de Huntington. Síndrome de Tourette.

orolinguais e tiques vocais ocasionais. O restante exame neurológico foi normal. A avaliação neuropsicológica mostrou uma discreta alteração da memória a curto prazo e da linguagem. A analítica, incluindo culturas sanguíneas para acantócitos e estudo metabólico do cobre, foi normal, bem como a ressonância magnética craniana. O estudo genético-molecular para a doença de Huntington do doente mostrou 46 repetições de triples CAG no exão 1 do gene IT-15, e o do pai (assintomático), 40 repetições. Não foi possível realizar o estudo ao avô paterno. Conclusões. Não é frequente o aparecimento da doença de Huntington simulando a síndrome de Tourette. Este diagnóstico deveria ter-se em conta nos doentes com possível síndrome de Tourette e com características neuropsiquiátricas atípicas. [REV NEUROL 2004; 39: 927-9]

Palavras chave. Doença de Huntington. Síndrome de Tourette.