

REVISTA ESPAÑOLA DE

# TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 8 – Diciembre de 2007

## **Atrofia multisistémica. Diagnóstico diferencial con la enfermedad de Parkinson**

Elena Lezcano García

*Adjunto del Servicio de Neurología.*

*Unidad de Movimientos Anormales. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya).*

## **Discinesias paroxísticas: características clínicas, clasificación, aspectos genéticos y tratamiento**

F. Carrillo, P. Mir

*Unidad de Trastornos del Movimiento.*

*Servicio de Neurología.*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

## **Espasmo hemifacial**

Caridad Valero Merino\*

María Boscá Blasco\*\*

Juan Andrés Burguera Hernández\*\*

*\*Sección de Neurología.*

*Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.*

*\*\* Servicio de Neurología.*

*Hospital La Fe.*

*Valencia.*

AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología



**Director**

Luis Javier López del Val  
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Comité editorial**

Miquel Aguilar Barberà	Hospital Mútua de Tarrasa	Barcelona
Juan Andrés Burguera Hernández	Hospital La Fe	Valencia
Alfonso Castro García	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
Víctor Campos Arillo	Hospital Universitario	Málaga
José Chacón Peña	Hospital Universitario Virgen Macarena	Sevilla
Carmen Durán Herrera	Hospital Infanta Cristina	Badajoz
Rosario Luquin Puidó	Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona
Gurutz Linazasoro Cristóbal	Policlínica Guipúzcoa	San Sebastián
Luis Menéndez Guisasola	Hospital Central de Asturias	Oviedo
Carlos Salvador Aguiar	Hospital Central de Asturias	Oviedo

**Comité asesor**

Jesús Acosta Varo	Hospital Universitario	Cádiz
José Ramón Ara Callizo	Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
Manuel Arias Gómez	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
José Matías Arbelo González	Hospital Universitario	Las Palmas de Gran Canaria
Ernest Balaguer Martínez	Hospital General de Cataluña	Barcelona
Alberto Bergareche Yarza	Hospital Bidasoa	Hondarribia (Guipúzcoa)
Matilde Calopa Garriga	Hospital de Bellbitge	Barcelona
José María Errea Abad	Hospital de Barbastro	Huesca
Ignacio Fernández Manchola	Hospital Aránzazu	San Sebastián
Pedro García Ruiz Espiga	Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Rafael González Maldonado	Hospital Universitario	Granada
Santiago Giménez Roldán	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Juan Gómez Alonso	Hospital Xeral	Vigo (Pontevedra)
José María Grau Veciana	Hospital San Pau	Barcelona
Francisco Grandas Pérez	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Jaime Kulisevsky Bojarski	Hospital San Pablo	Barcelona
Carlos Leiva Santana	Hospital General	Alicante
Elena Lezcano García	Hospital de Cruces	Bilbao
Hugo Liaño Martínez	Hospital Clínico Universitario	Madrid
Elena López García	Hospital Universitario Lozano Blesa	Zaragoza
M <sup>a</sup> Dolores Mateo González	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
José Félix Martí Massó	Hospital Nuestra Señora de Aránzazu	San Sebastián
Elena Muñoz Farjas	Hospital de Tortosa	Tarragona
José Obeso Inchausti	Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona
José María Prats Viñas	Hospital de Cruces	Bilbao
Isabel Pérez López-Fraile	Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
René Ribacoba Montero	Hospital Álvarez Buylla	Mieres (Asturias)
Ángel Sesar Ignacio	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
Julia Vaamonde Gamó	Hospital Clínico	Ciudad Real
Lydia Vela Desojó	Fundación Hospital Alcorcón	Madrid
Francesc Valldeoriola Serra	Hospital Clínico	Barcelona
Rosa Yáñez Baña	Hospital Cristal-Piñor	Orense

**EDITA**



C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha. 28036 Madrid. Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46

E-mail: [informacion@lineadecomunicacion.com](mailto:informacion@lineadecomunicacion.com)

Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2007

REVISTA ESPAÑOLA DE  
**TRASTORNOS  
DEL MOVIMIENTO**

**Atrofia multisistémica. Diagnóstico diferencial  
con la enfermedad de Parkinson**

Elena Lezcano García

*Adjunto del Servicio de Neurología.*

*Unidad de Movimientos Anormales. Hospital de Cruces.*

*Baracaldo (Vizcaya).*

6

**Discinesias paroxísticas: características  
clínicas, clasificación, aspectos genéticos  
y tratamiento**

F. Carrillo, P. Mir

*Unidad de Trastornos del Movimiento.*

*Servicio de Neurología.*

*Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

*Sevilla.*

12

**Espasmo hemifacial**

Caridad Valero Merino\*

María Boscá Blasco\*\*

Juan Andrés Burguera Hernández\*\*

*\*Sección de Neurología.*

*Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.*

*\*\* Servicio de Neurología.*

*Hospital La Fe. Valencia.*

24

**AGENDA DE CONGRESOS**

32

**NORMAS DE PUBLICACIÓN**

33

## Feliz año 2008

Luis Javier López del Val

Comenzamos nuestra andadura en el mes de febrero del 2006, y cuando este número vea la luz estará finalizando el año 2007; lo que quiere decir que casi estaremos cantándole a la Revista Española de Trastornos del Movimiento el “cumpleaños feliz” por su segundo aniversario, lo que no está del todo mal, sobre todo teniendo en cuenta las opiniones y positivas críticas que se están recibiendo comentando la utilidad y oportunidad de su contenido así como el alto nivel científico de la misma.

Finalizamos el año asistiendo hace unos días a la LIX<sup>o</sup> Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, donde, de forma excelente, los coordinadores del GETM (Dr. P. García Ruiz) y del Grupo de Neurogenética (Dr. P. Pastor) llevaron adelante la sesión científica que conjuntamente realizaron ambos grupos de estudio, y en la que se trataron de forma sucesiva los siguientes temas:

- Puesta al día sobre sinucleinopatías (Dra. E. Gómez Tortosa).
- Terapia celular en la enfermedad de Parkinson (Dra. R. Sánchez Pernaute).
- Parkinsonismo con imagen funcional normal. ¿Una entidad aparte? (Dr. P. Mir).
- Puesta al día sobre estimulación cerebral profunda (Dr. Paul Krack).
- Genética de ataxias (Dr. José Berciano).
- Update on Parkinson Disease Genetics (Dr. Peter Heutink).
- Neurogenética en Trastornos del Movimiento (Dr. J. Pérez Tur).

Finalizando la jornada el Prof. Eduardo Tolosa, quien fue el encargado en esta ocasión de pronunciar la conferencia Cotizas.

Todos los ponentes rayaron a gran altura en sus presentaciones y contribuyeron a mantener el excelente nivel científico que viene caracterizando a las reuniones del GETM en los últimos años. Y a todo lo anterior sumamos el elevado número de comunicaciones orales y posters sobre trastornos del movimiento que se presentaron a lo largo de la reunión.

Para el año 2008 el panorama se presenta igualmente atractivo, y en ese sentido recordaros que en el XIV<sup>o</sup> Congreso Nacional de Neurología, que se celebrará en el mes de abril en Las Palmas de Gran Canaria, una de las ponencias versa sobre enfermedad de Parkinson; y un par de meses después tendrá lugar el “12<sup>o</sup> International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders” en Chicago.

Citamos simplemente estas dos reuniones como botón de muestra y guía de otras muchas que os iremos comunicando y resumiendo en las páginas de esta vuestra Revista Española de Trastornos del Movimiento. Y una vez más, a través de estas líneas, os animamos a participar en ella presentando vuestros trabajos, revisiones o casos clínicos que creáis de interés para difundir y compartir con el resto de los miembros del GETM y con el resto de la neurología del país.

Con un fuerte abrazo, el equipo editorial, y yo mismo, os deseamos unas felices fiestas de Navidad y un venturoso y lleno de satisfacciones personales año 2008.

# Atrofia multisistémica. Diagnóstico diferencial con la enfermedad de Parkinson

Elena Lezcano García

Adjunto del Servicio de Neurología.

Unidad de Movimientos Anormales. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya).

**RESUMEN.** El diagnóstico clínico de la atrofia multisistémica (AMS) en su variante de presentación con parkinsonismo requiere un elevado índice de sospecha y la observación clínica detallada de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad. Determinada combinación de síntomas y signos establecidos como criterios diagnósticos de consenso en 1998 y que han acreditado un valor predictivo positivo superior al 90%, así como pruebas de imagen de reciente introducción (sonografía transcraneal, RM de difusión, Spect MIBG cardiaco) ayudan a una mayor certeza diagnóstica, hecho de gran importancia para poder establecer el pronóstico de la enfermedad o seleccionar pacientes para tratamiento quirúrgico o investigación clínica. *Palabras clave:* atrofia multisistémica, parkinsonismo, diagnóstico, enfermedad de Parkinson.

**ABSTRACT.** Multisystem atrophy (AMS) differential diagnosis with Parkinson's disease when presenting with parkinsonism is not always easy and for this purpose consensus clinical diagnostic criteria have been developed in 1998 with excellent positive predictive values for both possible (93%) and probable AMS(100%). Although the diagnosis of AMS still rests on the clinical history and neurological examination, attempts have been made, however, to improve diagnostic accuracy through several techniques. Recently introduced imaging techniques like cardiac MIBG-Spect, diffusion-weighted MRI and brain parenchyma sonography have evolved as the most useful tools for more accuracy differential diagnosis between both forms of parkinsonism. *Key words:* Multisystem atrophy, parkinsonism, diagnosis, Parkinson's disease.

La atrofia multisistémica (AMS) es un trastorno neurodegenerativo esporádico caracterizado clínicamente por la combinación en grado variable de síntomas parkinsonianos, autonómicos y cerebelosos, y desde el punto de vista anatómico-patológico por degeneración neuronal, gliosis e inclusiones citoplasmáticas, gliales y neuronales, en diversas zonas del cerebro (sistemas estrionigrico y olivopontocerebeloso) y de la médula espinal (núcleo de Onuf y neuronas simpáticas de la columna intermediolateral en la región toracolombal).

El término de AMS, introducido en 1969, incluye los casos previamente descritos como degeneración estrionigrica, atrofia olivopontocerebelosa esporádica, el síndrome de Shy-Drager y la hipotensión ortostática idiopática. La inmunoreactividad positiva para alfa-sinucleína de las inclusiones gliales intracitoplasmáticas demostrada a finales de la década de 1990 agrupó esta entidad en la familia de las alfa-sinucleopatías junto con la enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia con cuerpos de Lewy.

En un 80% de los casos debuta con parkinsonismo (variante parkinsoniana o AMS-P) y el restante 20% con ataxia cerebelosa (variante cerebelosa o AMS-C). Un paciente que manifieste síntomas de un parkinsonismo esporádico con pobre respuesta a la levodopa, sin demencia ni parálisis de la mirada voluntaria vertical que además muestre síntomas cerebelosos o disautonomía grave deberá hacer pensar en el diagnóstico de AMS-P. Sin embargo, y dado que no es una enfermedad rara (5 casos por cada 100.000 habitantes)<sup>1</sup> con frecuencia plantea problemas de diagnóstico diferencial con la EP si se manifiesta únicamente por síntomas parkinsonianos. El diagnóstico de la enfermedad es clínico y existen unos criterios de consenso basados únicamente en datos de la exploración clínica<sup>1</sup> (Tabla I) que incluyen síntomas autonómicos, parkinsonianos, cerebelosos y piramidales.

Nuevas técnicas de imagen desarrolladas en la última década pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con la EP. La enfermedad no tiene tratamiento específico y, en general, la respuesta a la levodopa es pobre, aunque hay que resaltar que hasta un 65% de pacientes con

#### Correspondencia

Elena Lezcano García

Unidad de Movimientos Anormales – Hospital de Cruces

Plaza de Cruces s/n – 48903 Cruces/Baracaldo (Vizcaya)

E-mail: elena.lezcanogarcia@osakidetza.net

**TABLA I**

**Criterios de consenso en el diagnóstico de la AMS**

<b>A. Nomenclatura de los dominios, criterios y rasgos clínicos empleados en el diagnóstico de AMS</b>		
<b>Dominio</b>	<b>Criterio</b>	<b>Rasgo clínico</b>
Disfunción autonómica y urinaria	Descenso de presión arterial en ortostatismo (30 mm Hg sistólica o 15 mm Hg diastólica) o	Hipotensión ortostática (20 mm Hg sistólica o 10 mm Hg diastólica)
	Incontinencia urinaria persistente con disfunción erectil en el varón o	Incontinencia urinaria o vaciado vesical incompleto
	Ambas	
Parkinsonismo	Bradicinesia + rigidez o	Bradicinesia (progresiva reducción en la velocidad y amplitud de los movimientos repetitivos), rigidez
	Inestabilidad postural o	Pérdida de los reflejos posturales
	Temblor	Temblor postural, de reposo o ambos
Disfunción cerebelosa	Ataxia de la marcha + disartria cerebelosa o	Marcha con base ampliada y pasos irregulares, palabra escandida
	Incoordinación de las extremidades o	
	Nistagmo	Nistagmo mantenido en la mirada lateral
Disfunción corticoespinal		Plantar extensor con hiperreflexia
<b>B. Categorías diagnósticas de AMS</b>		
Posible AMS-P	Criterios de parkinsonismo + 2 rasgos clínicos de dominios diferentes. Una pobre respuesta a levodopa se considera un rasgo, requiriéndose en este caso uno adicional	
Posible AMS-C	Criterios de disfunción cerebelosa + 2 rasgos de dominios diferentes	
Probable AMS-P	Criterios de disfunción autonómica/urinaria + parkinsonismo con pobre respuesta a levodopa	
Probable AMS-C	Criterios de disfunción autonómica/urinaria + disfunción cerebelosa	
AMS definitiva	Confirmación patológica: inclusiones gliales intracitoplasmáticas con reacción positiva para alfa-sinucleína + cambios degenerativos en las vías nigroestriatales y olivopontocerebelosas	

Geser F, Wenning GK. Multiple System Atrophy. In: Irene Litvan, MD, ed. Atypical Parkinsonian Disorders. New Jersey: Humana Press, 2005: 335-360. Modificado de referencia 6.

la variante parkinsoniana<sup>2,3</sup> responden bien o muy bien a este fármaco durante los periodos iniciales de la enfermedad, y entre un 35% a un 13% según las series<sup>4,3</sup> conserva buena respuesta a los fármacos dopaminérgicos hasta bien avanzada la misma.

**Diagnóstico clínico**

Los criterios iniciales de diagnóstico clínico de la AMS, introducidos por Quinn<sup>5</sup> en 1989, fueron sustituidos en 1998 por unos criterios de consenso promovidos por la Academia Americana de Neurología<sup>6</sup>. Estos criterios establecen 3 niveles progresivos de certeza diagnóstica sólo definitiva mediante la comprobación neuropatológica (Tabla I)<sup>1,6</sup>. Una evaluación retrospectiva reciente de los criterios diagnósticos de consenso en casos comprobados anatomopatológicamente ha mostrado un valor predictivo positivo excelente en la primera visita tanto para posible (93%) como para probable AMS (100%), aunque con una sensibilidad baja (16%) en estadios precoces de la enfermedad<sup>7</sup>.

La enfermedad comienza en la edad media de la vida (53 años de media), afecta a ambos

sexos por igual y la supervivencia media es de 6-9 años<sup>4,8</sup>.

La forma de presentación más frecuente en los países occidentales es la variante rígido-acinética con pobre respuesta a la levodopa. La mala respuesta a la medicación es un importante indicador de posible AMS, pero un 29%-65% de los enfermos, según las series, muestran inicialmente una respuesta buena o excelente a la levodopa, que en un 13%-35% se conserva al menos parcialmente hasta estadios avanzados de la enfermedad<sup>3,4</sup>. El estudio de Hughes de 1992<sup>9</sup> ya estableció que el test farmacológico tiene escaso valor discriminativo entre EP y AMS. Los casos de AMS con respuesta a la medicación dopaminérgica no es infrecuente (48%)<sup>3</sup> que desarrollen fluctuaciones y discinesias, preferentemente de la cara y de la mandíbula. Uno de cada cuatro desarrolla discinesias sin beneficio motor aparente aunque estos pacientes pueden sufrir un empeoramiento clínico significativo tras la interrupción del fármaco. El temblor de reposo sólo se observa en 1 de cada 3 pacientes con AMS y no suele ser el característico temblor de "contar monedas" del paciente parkinsoniano<sup>4</sup>.

**TABLA II Rasgos clínicos de alarma en la AMS (Red Flags)**

Signos motores	
Distonía orofacial	Espontánea o inducida por levodopa
Síndrome de Pisa	Distonía axial subaguda con flexión lateral grave del tronco, cuello y cabeza
Antecollis	Barbilla sobre el pecho. Rigidez de cuello difícil de reducir no proporcional a la rigidez de las extremidades
Temblo de actitud irregular	Temblo de acción o actitud irregular de manos o dedos
Disartria precoz	Voz temblorosa, irregular, gravemente hipofónica o escurridiza y de tono agudo, de aparición precoz y más grave que en la EP y con frecuencia asociada a disfagia
Signos no motores	
Problemas respiratorios	Estridor inspiratorio nocturno o diurno, apneas de sueño, ronquidos
Alteración del sueño REM	Pérdida intermitente de la atonía de sueño con hiperactividad motora elaborada y ensueños mentales asociadas
Síndrome de Raynaud	Dedos "blancos" dolorosos. Puede ser causado por ergóticos
Trastorno vasomotor de las manos/pies	Frialdad y cambios de coloración púrpura o azulada de las extremidades, blanqueamiento a la presión digital y pobre retorno venoso. Se debe descartar causa farmacológica
Incontinencia emocional	Risa o llanto inmotivados

Geser F, Wenning GK. Multiple System Atrophy. In: Irene Litvan, MD, ed. Atypical Parkinsonian Disorders. New Jersey: Humana Press, 2005: 335-360. Reproducido de Wenning, et al. Multiple system atrophy: an update. *Mov Disord* 2003; 18 (suppl 6): 34-42.

Hasta un 50% de los casos asocian desde el inicio síntomas disautonómicos (hipotensión ortostática, disfunción urogenital o gastrointestinal)<sup>8</sup>, que en fases avanzadas afectan a casi el 100% de los pacientes. La presencia de signos piramidales, cerebelosos o síntomas disautonómicos con relevancia clínica nos facilitará el diagnóstico diferencial con la EP así como la aparición de los llamados *red flags*<sup>5, 10</sup> o rasgos clínicos atípicos (Tabla II). Los síntomas cerebelos presentes en un 47% de los casos<sup>4</sup> (ataxia de la marcha) a menudo quedan solapados por el síndrome rígido-acinético, pero la realización de test farmacológicos puede desenmascararlos<sup>11</sup>.

En un estudio prospectivo de dos años realizado por Albanese y cols. en 1995<sup>2</sup> en pacientes con criterios de EP sin disautonomía pero con respuesta insuficiente a la levodopa (20 de un total de 298 casos) analizaron el valor de 6 rasgos clínicos concretos como indicadores del diagnóstico alternativo de AMS: ritmo rápido de progresión, considerando como tal un estadio III de Hoehn y Jahr o superior a los 3 años de evolución, simetría de los síntomas, ausencia de temblor de reposo, respuesta insuficiente a la levodopa o apomorfina, reflejos cardiovasculares patológicos y alteraciones en una RM de alto campo. La conclusión fue que la presencia indistinta de al menos 3 de esos 6 rasgos es un buen indicador clínico de AMS probable con una sensibilidad y especificidad próxima a un 80%.

Desde que en la década de 1970 se describiera la alteración del sueño REM o REM sin atonía (RBD) en pacientes con AMS<sup>12</sup>, múltiples

publicaciones han corroborado la frecuente asociación de estos dos trastornos. La RBD es una alteración que comparten la AMS, la EP y la demencia de cuerpos de Lewy y en ocasiones antecede en varios años la aparición de los síntomas motores o cognitivos, aunque también existen formas idiopáticas. En la actualidad se considera a la alteración del sueño REM un marcador de enfermedad por depósito de alfa-sinucleína y no permite el DD entre ellas. El trastorno de la olfacción también es una alteración compartida con la EP, por lo que los test olfativos tampoco son de utilidad en el DD<sup>13</sup>.

### Exámenes complementarios

El diagnóstico de la AMS sigue sustentándose en la historia clínica y la exploración neurológica constante y detallada a lo largo de la evolución de la enfermedad. Se han realizado, sin embargo, esfuerzos por desarrollar pruebas de laboratorio, autonómicas, radiológicas o neurofisiológicas que soporten y den mayor certeza al diagnóstico clínico.

Los test de función autonómica son obligados en pacientes con sospecha de AMS ya que la presencia de disfunción autonómica significativa es uno de los pilares en que se sustenta el diagnóstico de esta entidad. Estos test incluyen la determinación de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca en decúbito y en bipedestación y la determinación del intervalo R-R en el ECG durante la hiperventilación y con la maniobra de Valsalva. Sin embargo, los test de disfunción car-

diovascular no permiten discriminar entre AMS y EP<sup>14, 15</sup>, ya que con frecuencia son patológicos en la EP aún en fases precoces de la enfermedad. Esta disfunción parece ser de causa central en la AMS, al contrario que en la EP.

El estudio mediante SPECT (tomografía por emisión de positrones) de la inervación simpática postganglionar del corazón mediante el radiotrazador análogo a la noradrenalina meta-iodobenzylguanidina (MIBG-Spect) está resultando de gran interés en el DD de la EP con la AMS ya que la captación es normal en esta última y patológico en la EP y en la hipotensión ortostática primaria<sup>16</sup> aún en fases precoces de la enfermedad. La determinación de los niveles de NA en supino y bipedestación es una prueba muy sencilla que también puede colaborar en el diagnóstico diferencial dado que en la AMS los niveles de noradrenalina (NA) en posición de supino, que representan la actividad simpática postganglionar, son normales y no aumentan, o lo hacen poco, en bipedestación<sup>17</sup>. En la EP, por el contrario, estos niveles son en general bajos tanto en decúbito como en posición ortostática, como corresponde a un déficit simpático postganglionar.

La disfunción vesical es un síntoma prominente tanto en la AMS (100%) como en la EP (72%)<sup>18</sup>. En ambos casos se observa polaquiuria y urgencia miccional aunque en la AMS suele ser más grave en fases precoces de la enfermedad con incontinencia de urgencia o de estrés. Los pacientes parkinsonianos manifiestan fundamentalmente nicturia, y los pacientes con AMS urgencia miccional e incontinencia de urgencia o de estrés. Estudios videourodinámicos combinados con el EMG del esfínter vesical<sup>18</sup> han permitido comprobar que los pacientes parkinsonianos tienen mejor conservada la función vesical con apenas afectación de los esfínteres interno y externo en contraposición con la AMS. La demostración de volúmenes residuales postmicionales superiores a 100 ml precozmente en la evolución de la enfermedad, presencia de disinergia del esfínter vesical externo, incompetencia del esfínter interno al inicio del llenado vesical junto con signos de denervación del esfínter vesical externo en el EMG son datos altamente sugestivos de AMS.

La sonografía tras craneal es una técnica no invasiva de reciente introducción<sup>19</sup>, amplia distribución y reducido coste en tiempo y medios técnicos, que permite detectar cambios en la ecogenidad en la sustancia negra (SN) de pacientes con parkinsonismo. La presencia de hiperecogenidad de la SN, definida por el tamaño de la misma (superior o igual a 0,20 cm<sup>2</sup>) discrimina la EP de la AMS en un 94% de los casos, con una especificidad de un 91%<sup>19</sup>. Si la hiperecogenidad es

marcada (superior o igual a 0,25 cm<sup>2</sup>), el diagnóstico de parkinsonismo atípico se puede excluir porque el valor predictivo positivo de EP alcanza el 100%. Por el contrario, si la ecogenidad de la SN es normal la probabilidad de que se trate de un parkinsonismo atípico es de un 95%. La causa de la hiperecogenidad de la SN es especulativa y se ha atribuido a la acumulación de hierro o de proteínas ligadoras de este metal.

Las pruebas de imagen mediante RM craneal pueden mostrar atrofia y cambios de señal en las áreas afectadas. Con frecuencia, aunque no siempre, podremos observar cierta atrofia del cerebelo (vermis y hemisferios), de los pedúnculos cerebelosos medios y de la protuberancia<sup>20</sup>. Sólo en casos avanzados será evidente la atrofia putaminal. En las series en T2 se podrán apreciar en ocasiones cambios de señal en el sistema pontocerebeloso y en el putamen. Es característico el signo del *hot cross bun* en la protuberancia<sup>20</sup> o imágenes hipodensas en el putamen, que reflejarían excesivo depósito de hierro. Este último hallazgo es de elevada sensibilidad pero poco específico dado que se puede encontrar también en casos de EP clásica<sup>21</sup> y como hallazgo incidental en pacientes sin patología de ganglios basales<sup>1</sup>. En las series en T2 con gradiente eco se observa con más frecuencia la hipodensidad putaminal en la AMS que en la EP, por lo que estas series se consideran de mayor valor en el DD de los parkinsonismos<sup>22</sup>. También se pueden observar finas bandas hiperintensas laterales en putamen. Se considera altamente específico de AMS<sup>23</sup> la presencia de un patrón combinado de señales hiper e hipointensas en putamen en las series T2.

Las imágenes de RM de difusión son una herramienta de valor adicional para el diagnóstico diferencial de la AMS y la EP. El coeficiente aparente de difusión regional en putamen está incrementado en la AMS pero permanece normal en la EP y en voluntarios sanos. Estos cambios reflejan los cambios degenerativos estriatales y por tanto no permiten discriminar la AMS de la PSP pero sí de la EP<sup>24, 25</sup>. Un estudio realizado por el grupo de Poewe en 2004<sup>26</sup> muestra una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100% para esta técnica en el DD entre AMS-P y la EP. Los resultados obtenidos hasta ahora mediante la RM espectroscópica no permiten establecer la utilidad de esta técnica en el DD de los parkinsonismos.

El PET y SPECT permiten estudiar mediante diferentes radiotrazadores la vía dopaminérgica pre y postsináptica. Los estudios mediante PET fluorodopa (vía presináptica) tienen una pobre capacidad de discriminación entre AMS y EP<sup>27</sup>, que es nula mediante el [<sup>123</sup>I] beta-CIT Spect. Ambas entidades comparten un marcado dé-

ficit de captación de fluorodopa en el putamen al igual que la PSP pero muestran diferencias en la captación a nivel de caudado que en la AMS es intermedia entre los valores observados en la PSP (mínima) o EP (normal). El estudio de los receptores D2 mediante PET o SPECT tampoco permite discriminar entre EP con fluctuaciones y parkinsonismos atípicos<sup>26</sup>. El PET con fluorodesoxiglucosa combinado con el estudio de los receptores postsinápticos puede resultar más útil para detectar la degeneración estriatal<sup>28</sup>.

El EMG del esfínter anal, prueba generalmente bien tolerada, es patológico en un 80% de los casos de AMS como expresión de la degeneración de las neuronas del núcleo de Onuf. Estos hallazgos no permiten diferenciar la AMS de otras formas de parkinsonismo pero sí de la EP. Sin embargo, diversos autores han demostrado cambios

neurogénicos del esfínter anal externo en enfermos de Parkinson en estadios avanzados<sup>29</sup> y también en situaciones de estreñimiento crónico, cirugía pelviana previa o partos vaginales.

### Conclusión

La AMS-P plantea problemas de diagnóstico diferencial con la EP, problemas que la observación clínica constante y la experiencia permiten soslayar en gran medida. Las nuevas pruebas de imagen mediante RM de difusión, sonografía transcraneal y SPECT-IMBG ayudarán sin duda a dar mayor certeza al diagnóstico, hecho de importancia crucial para establecer el pronóstico de la enfermedad y para la correcta selección de pacientes para tratamiento quirúrgico o investigación clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Geser F, Wenning GK. Multiple System Atrophy. In: Irene Litvan, MD, ed. *Atypical Parkinsonian Disorders*. New Jersey: Humana Press, 2005: 335-360.
- 2.- Albanese A, et al. Multiple System Atrophy Presenting as Parkinsonism: Clinical Features and Diagnostic Criteria. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 1995; 59 (2): 144-151.
- 3.- Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 1992; 55 (11): 1009-1013.
- 4.- Wenning G K, Ben Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117 (4): 835-845.
- 5.- Quinn N. Multiple system atrophy-the nature of the beast. *JNNP* 1989; 52 (suppl): 78-89.
- 6.- Gilman S, Low P, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1998; 8: 359-362.
- 7.- Osaki Y, Wenning GK, Daniel SE, Hughes A, Lees AJ, Mathias CJ, et al. Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy? *Neurology* 2002; 59 (10): 1486-1491.
- 8.- Wenning G, Tison F, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathology proven cases. *Mov Disord* 1997; 12 (2): 133-147.
- 9.- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142-1146.
- 10.- Guider-Khouja N, Vidailhet M, Bonnet AM, Pichon J, Agid Y. "Pure" striatonigral degeneration and Parkinson's disease. A comparative clinical study. *Mov Disord* 1995; 10 (3): 288-294.
- 11.- Vaamonde J, Ibanez R, Gudín M, Hernandez A, de Luis P, del Real MA. [Falling backward: atypical sign of idiopathic Parkinson's disease. Use of intravenous apomorphine as a diagnostic test]. *Revista de Neurología* 2000; 31 (12): 1147-1151.
- 12.- Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006; 5: 424-432.
- 13.- Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Current Opinion in Neurology* 2004, 17: 417-423.
- 14.- Riley D, Chemlinsky T. Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (1): 56-60.
- 15.- Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ, Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 968-975.
- 16.- Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lücking CH. Cardiac uptake of (123I) MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 199; 53 (5): 1020-1025.
- 17.- Rouco I, Gómez JC, Lezcano E, Aniel-Quiroga MA,

Velasco F, Barcena J, et al. Utilidad del estudio del sistema nervioso vegetativo en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson y la atrofia multisistémica. *Neurología* 2006; 21 (3): 119-123.

- 18.- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 2001; 71 (5): 600-606.
- 19.- U. Walter, L. Niehaus, T. Probst, R. Benecke, B.U. Meyer, D. Dressler. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndrome. *Neurology* 2003; 60: 74-77.
- 20.- Schrag A, Good CD, Miszkil K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000; 54 (3): 697-702.
- 21.- Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, et al. Clinical usefulness of MRI in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65 (1): 65-71.
- 22.- Kraft E, Trenkwalder C, Auer DP. T2-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59 (8): 1265-1267.
- 23.- Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH. The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Arch Neurol* 1999; 56 (2): 225-228.
- 24.- Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, Kremser C, Brennis C, Mueller J, et al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from de parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology* 2003; 60 (6): 922-927.
- 25.- Schocke M, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W. Diffusion-weighted MRI differentiates the parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002; 58: 575-580.
- 26.- Seppi K, Schocke MF, Donnemiller, Esterhammer R, Kremser C, Scherfler Ch, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and [<sup>123</sup>I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19 (12): 1438-1445.
- 27.- Burn D, Sawle G, Brooks D. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57 (3): 278-284.
- 28.- Antonini A, Kazamuta K, Feigin A, Mandel F, Dhawan V, Margouleff C, et al. Differential diagnosis of parkinsonism with 18F-fluorodesoxyglucose and PET. *Mov Disord* 1998; 13 (2): 268-274.
- 29.- Libelius R, Johansson F. Quantitative electromyography of the external anal sphincter in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1250-1256.

# Discinesias paroxísticas: características clínicas, clasificación, aspectos genéticos y tratamiento

F. Carrillo, P. Mir

Unidad de Trastornos del Movimiento.

Servicio de Neurología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Sevilla.

**RESUMEN.** Las discinesias paroxísticas son movimientos involuntarios intermitentes o episódicos que ocurren de forma repentina y no producen pérdida de conciencia. Se clasifican, en función de los factores precipitantes de los ataques, en cinesigénicas y no cinesigénicas. Las discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio y las discinesias paroxísticas hipnogénicas también son dos formas reconocidas de la enfermedad. Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos responsables.

**Palabras clave:** *discinesias paroxísticas cinesigénicas, discinesias paroxísticas no cinesigénicas, discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio, discinesias paroxísticas hipnagógicas, canalopatía.*

**ABSTRACT.** Paroxysmal dyskinesias are defined as abnormal involuntary movements that are intermittent or episodic with sudden onset and no change in consciousness. Classification is based in precipitating factors and distincts paroxysmal dyskinesias in kinesigenic or nonkinesigenic. Paroxysmal exercise-induced dyskinesias and paroxysmal hypnogenic dyskinesias are two forms also recognized. The pathophysiology mechanisms are still not fully understood.

**Key words:** *paroxysmal kinesigenic dyskinesias, paroxysmal nonkinesigenic dyskinesias, paroxysmal exercise-induced dyskinesias, paroxysmal hypnogenic dyskinesias, channelopathies.*

Las discinesias paroxísticas son un trastorno infrecuente caracterizado por presentar movimientos involuntarios, episódicos y repentinos que no afectan el nivel de conciencia<sup>1,2</sup>. Los movimientos pueden ser distónicos, coreicos, balísticos o una combinación de ellos. En general, los episodios son de breve duración y no se evidencian signos anormales entre los ataques. Los síntomas pueden exacerbarse por la ansiedad, la fatiga o el alcohol. Pueden ser un trastorno hereditario o adquirido.

Gower, probablemente, fue el primero que describió los trastornos del movimiento paroxísticos, aunque los denominó epilepsia.

En 1940 se introdujo el término coreoatetosis paroxística por Mount y Reback quienes describieron por primera vez y de forma clara un trastorno hiperkinético episódico en un varón de 23 años que presentaba episodios de "coreo-distonía" de varias horas de duración<sup>3</sup>. Hubo más de 20 familiares afectos mostrando un claro patrón de herencia autosómica dominante. Posteriormente se describieron otras familias con trastornos similares<sup>4,6</sup>.

Estos episodios de coreoatetosis paroxística eran precipitados por el alcohol, el café, el té, la fatiga o el tabaco. Además, se objetivó que el empleo de fármacos como la fenitoína o el fenobarbital no eran efectivos en estos casos. Richards and Barnett<sup>6</sup> modificaron el término inicialmente introducido por Mount y Reback denominándolo coreoatetosis distónica paroxística al describir espasmos de torsión y aumento del tono en los miembros añadidos en pacientes con este tipo de trastorno paroxístico.

En 1967 Kertesz describió un trastorno episódico al que denominó coreoatetosis cinesigénica paroxística<sup>7</sup>. Los ataques en estos pacientes eran desencadenados por movimientos repentinos. Sin embargo, Kertesz no reconoció esta entidad como un nuevo trastorno, sino que la consideró dentro de la previamente descrita coreoatetosis distónica paroxística. Conforme se fueron detectando nuevos casos se describieron mejor las características clínicas de esta enfermedad en la cual los ataques eran relativamente breves y respondían bien a fármacos antiepilépticos<sup>7,8</sup>.

Una tercera forma de discinesias paroxísticas se describió en 1977 por Lance, quién describió

**Correspondencia**

Pablo Mir

Unidad de Trastornos del Movimiento – Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Avda. Manuel Siurot s/n – 41013 Sevilla  
E-mail: pablo.mir.sspa@juntadeandalucia.es

**TABLA I** Resumen de las principales características clínicas y genéticas de las tres principales formas de discinesias paroxísticas

	DPC	DPE	DPNC
<b>Duración</b>	Muy breves	2 min – 2 horas	30 min – 1 hora
<b>Factores desencadenantes</b>	Movimientos repentinos, incremento en la velocidad, amplitud o en la fuerza	Ejercicio prolongado o mantenido	Alcohol, café, coca-cola, tabaco, fatiga, emociones, hambre
<b>Edad de comienzo</b>	7 – 15 años (6 meses – 33 años)	2 – 30 años	2 – 79 años
<b>Tratamiento</b>	- Carbamacepina	- Gabapentina - L-Dopa	- Benzodiazepinas - Antiepilépticos - Acetazolamida - L-Dopa
<b>Genes</b>	Chr. 16p11 (ER-DPE-EC)	Chr. 16p11 (ER-DPE-EC)	Chr 2q33-35 (MR-1)

DPC: discinesias paroxísticas cinesigénicas. DPE: discinesias inducidas por el ejercicio. DPNC: discinesias paroxísticas no cinesigénicas.

una familia que presentaba ataques que duraban entre 5 y 30 minutos y eran provocados por el ejercicio prolongado, y no por movimientos repentinos<sup>7,8</sup>. Lance consideró estas discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio (DPE) como de “tipo intermedio”, ya que los ataques eran más duraderos que en la coreoatetosis cinesigénica paroxística, pero menos que en la típica coreoatetosis distónica paroxística. Asimismo, Lance sugirió una clasificación de las discinesias paroxísticas basada fundamentalmente en la duración de los ataques y las dividió en tres tipos:

1.- Coreoatetosis cinesigénica paroxística, en las cuales los ataques son de breve duración (menor de 5 minutos), y están inducidas por movimientos repentinos.

2.- Coreoatetosis distónica paroxística, no inducidas por movimientos repentinos y cuya duración de los episodios es de 4 a 6 horas.

3.- Discinesias inducidas por el ejercicio, en las que la duración de los ataques es intermedia entre los dos tipos anteriores y se encuentra inducida o desencadenada por el ejercicio (Tabla I). Estos términos han sido ampliamente utilizados en la literatura durante años.

En 1995 Demirkiran and Jankovic<sup>1</sup> realizaron una revisión de esta patología y precisaron que el tipo de trastorno del movimiento asociado no tenía por qué ser siempre coreico o distónico, sino que podía abarcar cualquier forma de discinesia. Además, sugirieron una clasificación más general de este tipo de patología dividiéndola en dos grupos principales: las discinesias paroxísticas cinesigénicas (DPC), si los ataques eran inducidos por movimientos repentinos, y las discinesias paroxísticas no cinesigénicas (DPNC), si los episodios no eran inducidos por movimientos repentinos.

Las DPC se corresponderían con la coreoatetosis cinesigénica paroxística, mientras que las

DPNC lo harían con la coreoatetosis distónica paroxística, de la clasificación inicial de Lance en 1977<sup>8</sup>. Aparte de estas dos formas principales de discinesias paroxísticas, las DPE seguían siendo consideradas una entidad aparte. Cada tipo de discinesia paroxística fue a su vez clasificada en idiopática o secundaria (o sintomática) en función de la etiología. En las formas idiopáticas, las cuales son a menudo formas familiares, las pruebas de neuroimagen y el resto de pruebas complementarias son normales o inespecíficas y no existen otros signos que hagan sugerir una causa sintomática o enfermedad neurodegenerativa. Existe una gran cantidad de causas capaces de provocar discinesias paroxísticas secundarias entre las que se encuentran: enfermedades desmielinizantes, infecciones del sistema nervioso, enfermedades vasculares cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, trastornos endocrinos y metabólicos como la diabetes o el hipertiroidismo o fármacos (metilfenidato), entre otras<sup>1,9</sup>.

Existe una cuarta forma de discinesias paroxísticas, reconocida y añadida a los tres tipos anteriores, denominada discinesias paroxísticas hipnogénicas (DPH), en la cual los episodios discinéticos tienen lugar por la noche durante el sueño<sup>1,2</sup>.

## Características clínicas

### Discinesias paroxísticas cinesigénicas (DPC)

Las DPC se caracterizan por presentar episodios breves discinéticos desencadenados por movimientos repentinos. Comienza habitualmente en la infancia temprana, siendo la edad media de comienzo los 13 años, aunque el rango de edad es amplio desde 1-39 años. Es más frecuente en varones, con una predominancia 7:1<sup>2, 10</sup>. Se ha descrito un “aura” como una sensación extraña

**TABLA II** Criterios clínicos para las DPC, propuesto por Bruno *et al*<sup>11</sup>

- Identificar precipitantes cinesigénicos de los ataques.
- Corta duración de los ataques (<1 minuto).
- No pérdida de conocimiento o dolor durante los ataques.
- Exclusión de otras enfermedades orgánicas que pudieran justificar los síntomas, así como exploración neurológica normal.
- Control de los ataques con fenitoína o carbamacepina.
- Edad de comienzo entre 1 a 20 años, si no existe historia familiar de DPC.

en el miembro precediendo al ataque en el 63% de los casos de DPC<sup>10</sup>. Los ataques se manifiestan frecuentemente como distonía o coreo-distonía inducidos por un cambio repentino en la posición o en la velocidad mientras se camina o corre. Sin embargo, existen también otros factores capaces de desencadenar los ataques, entre los que se encuentra la hiperventilación, el sobresalto, la fotoestimulación e incluso el ejercicio continuo.

Infrecuentemente los episodios ocurren en reposo o durante el sueño. Suelen afectar el mismo hemicuerpo aunque en algunos casos los síntomas pueden ser alternantes<sup>1, 2, 10</sup>. Los episodios raramente se generalizan, aunque puede suceder. El lenguaje puede verse afectado, pero la conciencia no. Aunque Demirkiran y Jankovic habían mencionado que podían durar hasta 5 minutos<sup>1</sup>, en general son muy breves, no llegando a superar el minuto en la mayoría de los casos<sup>10</sup>. Los episodios son muy frecuentes pudiendo existir docenas de ataques al día. Muchos casos son idiopáticos y aparentemente esporádicos, pero la historia familiar está claramente presente en el 25% de los casos y normalmente sigue un patrón de herencia autosómico dominante<sup>10, 11</sup>. Los criterios diagnósticos de la enfermedad fueron sugeridos por Bruno y colaboradores (Tabla II).

El pronóstico en las formas idiopáticas de la enfermedad es bueno, y a menudo mejora en la vida adulta ya que la frecuencia de los ataques tiende a disminuir con la edad<sup>10</sup>.

Recientemente se ha asociado la epilepsia tanto a las formas esporádicas como a las formas familiares de DPC. Se han descrito varias familias que presentaban convulsiones infantiles "benignas" y que posteriormente desarrollaron coreoatetosis paroxística. Este síndrome recibe el nombre de síndrome de convulsiones infantiles y coreoatetosis paroxísticas (CICP)<sup>12-17</sup>. Szepetowski y colaboradores<sup>12</sup> dieron la primera descripción presentando cuatro familias francesas afectadas del síndrome CICP, las cuales tenían convulsiones afebriles en la infancia y movimientos paroxísticos involuntarios. Asimismo, Lee y colaboradores describieron una familia China con un cuadro similar<sup>18</sup>.

Los ataques de coreoatetosis paroxística en el síndrome CICP se asemejan a los que aparecen en las DPC, ya que son muy breves, frecuentes e inducidos por un esfuerzo repentino e incluso tras el ejercicio<sup>15, 18</sup>. Hattori y colaboradores han descrito siete familias japonesas y dos casos esporádicos con convulsiones infantiles benignas y discinesias paroxísticas<sup>13, 18</sup>. Diecisiete sujetos desarrollaron epilepsia parcial compleja afebril entre los 3-12 meses de vida, seguida posteriormente de discinesias paroxísticas breves que asemejaban las DPC. Muchas de estas familias mostraron un patrón de herencia autosómico dominante.

Recientemente se ha descrito otra familia con epilepsia y DPC de la India<sup>19</sup> con un patrón de herencia autosómica dominante. En este caso, los sujetos afectados no han presentado convulsiones infantiles asociadas a las DPC, sino episodios esporádicos de crisis tónico-clónicas generalizadas en la adolescencia con una remisión espontánea de su epilepsia en unos pocos años, aunque no de los ataques de DPC<sup>20</sup>. Asimismo, la DPC también se ha asociado a mioclonías interictales<sup>21</sup>.

Las DPC han sido relacionadas con la región pericentromérica del cromosoma 16. Existe una clara heterogeneidad genética en este trastorno ya que se han identificado al menos dos loci distintos en el cromosoma 16, uno en el brazo corto y otro en el brazo largo<sup>22-25</sup>. Además existe evidencia que hace sugerir un tercer locus ya que se han descrito familias con DPC no relacionadas con el cromosoma 16<sup>26</sup>, aunque no se ha descrito la localización hasta el momento.

El síndrome CICP también ha sido mapeado en la región pericentromérica del cromosoma 16<sup>15, 18</sup>. Esto no es de extrañar si tenemos en cuenta que los ataques de discinesia paroxística descritos en el síndrome CICP son similares a los descritos en las DPC. No queda claro si estas dos enfermedades están causadas por mutaciones del mismo gen o de genes distintos.

La reciente descripción de siete familias con convulsiones infantiles neonatales benignas pero sin discinesias paroxísticas, asociada a la misma región del síndrome CICP en el cromosoma 16<sup>12, 17</sup>, sugiere que pueda existir una familia de genes causantes de distintos trastornos paroxísticos localizados en la región pericentromérica del cromosoma 16.

Los o el gen/es responsables de estas patologías no se conocen aunque existe un grupo de genes de canales iónicos localizados en la región pericentromérica del cromosoma 16, concretamente dentro del intervalo del síndrome CICP y de las DPC, que están siendo estudiados actual-

mente por su posible vinculación con estas enfermedades.

### **Discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio (DPE)**

En este trastorno existen episodios de movimientos involuntarios tras realizar ejercicios como caminar o nadar. Los episodios cesan tras 10-15 minutos de haber finalizado el ejercicio. La edad media de comienzo es 5 años, aunque el rango es amplio entre los 2 y los 30 años. La forma más frecuente de presentación es la distonía, presentando una distribución en hemicuerpo en el 50% de los casos<sup>28</sup>.

En la familia inicial descrita por Lance en 1977<sup>8</sup>, los miembros afectados presentaban ataques que duraban entre 5 y 30 minutos y éstos eran provocados fundamentalmente por andar. El patrón de herencia fue autosómico dominante. Plant y colaboradores publicaron un caso de una madre y su hijo que mostraban ataques inducidos por el ejercicio similares a los descritos previamente, pero, además, estos ataques podían ser desencadenados por movimientos pasivos repetitivos de los miembros y por la vibración. Munchau y colaboradores<sup>29</sup> presentaron una familia con DPE con patrón de herencia autosómica dominante, que además presentaban migraña asociada. En algunos miembros afectados de esta familia se desencadenaban también episodios de distonía mandibular al masticar chicle. Se ha descrito que la exposición al frío también puede desencadenar ataques en los sujetos afectados<sup>28</sup>.

Tradicionalmente se había pensado que la DPE era distinta de las DPC, ya que los ataques aparecen tras 10-15 minutos de haber iniciado el ejercicio y no al inicio del movimiento; sin embargo, recientemente se han descrito algunas familias con convulsiones infantiles y discinesias paroxísticas (corresponde al denominado síndrome CICP comentado en el apartado anterior) que asemejan las DPC. Los episodios discinéticos fueron inducidos por movimientos repentinos o ejercicio continuo<sup>12-17</sup>. Con anterioridad se había debatido si la DPE era una forma frustrada de la DPNC.

Recientemente se ha descrito una familia con un trastorno aparentemente autosómico recesivo caracterizado por epilepsia rolándica, episodios de distonía inducidos por el ejercicio y espasmo de escribiente (ER-DPE-EC) afectando a tres miembros de la misma generación<sup>30</sup>. Hay también un síndrome de distonía inducida por el ejercicio asociado a ausencias atípicas, hemiplegía alterna y ataxia que mejoró con el tratamiento corticoideo<sup>31</sup>.

El gen o genes responsables de las DPE no se conocen. Únicamente el síndrome ER-DPE-EC ha sido relacionado con el cromosoma 16 dentro de la región del síndrome CICP solapado entre el síndrome CICP y las DPC<sup>30</sup>. Parece que el síndrome ER-DPE-EC pudiera ser alélico con el síndrome CICP, pero no con las DPC. Además, la epilepsia constituye la característica más llamativa tanto del síndrome CICP como del síndrome ER-DPE-EC y algunos de los ataques en el primero pueden ser inducidos por el ejercicio, lo cual sugiere que ambas patologías pudieran tener uno o más genes comunes responsables de las mismas.

### **Discinesias paroxísticas no cinesigénicas (DPNC)**

Desde la descripción inicial de Mount and Reback<sup>3</sup> se han descrito bastantes familias con características clínicas similares entre ellas y un patrón de herencia autosómico dominante<sup>6, 32, 33</sup>. Las DPNC se caracterizan por presentar ataques de discinesias frecuentemente desencadenados por el alcohol, la cafeína, el estrés o la fatiga. En las DPNC los ataques son más duraderos (desde 10 minutos hasta 6 horas) aunque menos frecuentes (1-3 ataques diarios) en comparación con las DPC. Las discinesias que presentan durante los episodios son de cualquier tipo aunque las más frecuentemente asociadas son de tipo distónico o coreico. Como sucede en las DPC, es más frecuente en varones mostrando una proporción de 1,4:1<sup>2</sup>. La edad de comienzo de la enfermedad es en la infancia con una media de edad de 8 años<sup>8</sup>.

Jarman y colaboradores describieron las características clínicas de forma detallada a partir de una familia inglesa en la que había 18 miembros afectados<sup>33</sup>. En todos los casos los síntomas aparecieron muy precozmente, de tal forma que en siete comenzaron a los dos años de edad e incluso en dos de ellos debutó la enfermedad con 2 y 6 meses respectivamente. Los ataques empezaban por un miembro o un hemicuerpo y progresaban hasta hacerse generalizados. En uno de los sujetos existía disartria durante los episodios. Aunque la media de duración de los ataques variaba entre 10 minutos y 12 horas, la mayoría de ellos duraban entre 30 y 180 minutos. En todos los casos hubo una disminución en la frecuencia e intensidad de los ataques con la edad.

El café, el alcohol, el hambre, la ira, el entusiasmo y la privación de sueño fueron factores precipitantes, aunque en dos sujetos también lo fueron el frío y el ejercicio. Todos los casos mostraron una marcada respuesta al sueño. En otros casos los episodios discinéticos mostraron una clara respuesta a las bebidas frías e incluso al

ejercicio intenso. Hubo algunos casos con fluctuaciones diurnas mostrando una tendencia a ocurrir por la tarde pero no en la mañana<sup>33</sup>. Recientemente Bruno y colaboradores han descrito estos mismos hallazgos en 14 familiares que presentaban la clásica DPNC<sup>34</sup>.

Se han especulado las causas por las cuales el alcohol y el café son capaces de precipitar ataques en las DPNC<sup>32</sup>. Fink y colaboradores postularon que podía ser debido a que el alcohol inducía la liberación de una gran cantidad de dopamina seguida de un déficit relativo de dopamina causando así la distonía. Esta hipótesis está sustentada por el hecho de que algunos pacientes con DPNC responden a la levodopa y además existe una clara mejoría de los síntomas con el sueño<sup>32, 33</sup>. Por otro lado, se han detectado una gran cantidad de metabolitos de la dopamina en LCR en una familia con DPNC, apoyando así la hipótesis de Flink<sup>33</sup>.

En general los pacientes con DPNC están asintomáticos entre los episodios, aunque se han descrito casos con distonía y otros con mioquimias interictales<sup>35-37</sup>.

Las pruebas complementarias de rutina en estos pacientes incluyendo el EEG y la resonancia magnética son normales. El estudio anatomopatológico tras la autopsia realizado en dos casos tampoco ha revelado anormalidades<sup>8</sup>.

Existe una homogeneidad genética clara para la forma clásica familiar de DPNC ya que distintos autores han asociado esta patología con la región distal del cromosoma 2q33-35 denominada discinesia paroxística familiar tipo 1<sup>32, 38-43</sup>.

El gen responsable de la enfermedad no es un gen de canal iónico sino un gen regulador de la miofibrillogénesis tipo 1 (MR-1)<sup>42, 44</sup>. Este gen codifica una enzima que interviene en una vía de respuesta al estrés<sup>45</sup>. La mutación causa un cambio Alanina por Valina en la región N-terminal de las dos isoformas del MR-1. La isoforma MR-1L está especialmente expresada en el cerebro y está localizada en la membrana celular, mientras que la isoforma MR-1S muestra una localización citoplasmática y nuclear difusa.

Aunque no se conoce la función exacta del MR-1 el análisis bioinformático revela que el gen MR-1 es homólogo al del gen de la hidroxiaclilglutacion hidrolasa (HACH). Dicho gen codifica una enzima que interviene en la vía de detoxificación del metilglioxal, el cual es un componente presente en el café y en las bebidas alcohólicas, produciendo un pre-producto de estrés oxidativo. Esto hace sugerir un posible mecanismo causal mediante el cual el alcohol o el café son capaces de inducir ataques en las DPNC. Se ha demostrado en numerosas familias en todo el

mundo que las mutaciones en el gen del MR-1 son las responsables de las DPNC<sup>46</sup>. De todas formas se han descrito familias con cuadros atípicos de DPNC no debidas a mutaciones en el gen MR-1<sup>34</sup>. Esto indica que deben existir al menos dos genes diferentes responsables de la enfermedad.

### Discinesias hipnogénicas paroxísticas (DHP)

En las DHP los ataques de discinesias paroxísticas ocurren en la noche durante el sueño siendo frecuentemente confundidos con terrores nocturnos u otras patologías del sueño<sup>47</sup>. Típicamente, los sujetos se despiertan con llanto seguido de movimientos involuntarios de miembros de tipo distónico y balístico de poca duración, habitualmente pocos segundos, sin llegar a pasar en general el minuto. Los movimientos afectan frecuentemente a las piernas. No existe pérdida de conciencia. Los episodios discinéticos pueden ocurrir varias veces por noche llegando incluso a suceder 20-25 veces cada noche.

Lugaresi y Cirignotta<sup>48</sup> dieron una de las primeras descripciones claras de este trastorno al describir a 5 pacientes que presentaban episodios discinéticos durante el sueño casi todas las noches. Lee y colaboradores junto a otros autores también describieron casos familiares similares con un claro patrón de herencia autosómico dominante. Actualmente se sabe que en una gran proporción de casos, especialmente los casos familiares, los ataques de discinesias nocturnas son debidos a crisis mesiales del lóbulo temporal<sup>49</sup>. Scheffer y colaboradores describieron las características principales de esta patología a raíz del estudio de seis familias procedentes de Canadá, Australia y Reino Unido. Estos autores sugirieron el epónimo de epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ELFNAD) para describir esta patología<sup>49</sup>.

El locus de la ELFNAD fue inicialmente mapeado en el cromosoma 20q13.2<sup>50</sup>. Dicho gen codifica la subunidad 4 alfa del receptor nicotínico de la acetilcolina (CHRNA4), un gen de canal iónico dependiente de ligando. Han sido descritas dos mutaciones en el gen. Las mutaciones encontradas han sido sin sentido o inserción de tres pares de bases<sup>51-53</sup>. Posteriormente se describió otro locus distinto localizado en el cromosoma 15q24 próximo a los genes del receptor nicotínico de la acetilcolina CHRNA3/CNRNA5/CHRNA4<sup>54</sup>. En relación con esto recientemente se han descrito casos de ELFNAD asociadas a mutaciones en el gen de la subunidad beta del receptor nicotínico de la acetilcolina<sup>55, 56</sup>. Además, han sido descritas siete familias y siete casos esporádicos de ELFNAD no

relacionadas con ninguno de los locus anteriores sugiriendo por tanto que deben existir al menos tres locus distintos para esta enfermedad.

### **Tortícolis paroxística benigna de la infancia (TPB)**

La TPB es una enfermedad relativamente rara que debuta en la infancia y se caracteriza por episodios de tortícolis asociados o no a posturas anormales del tronco<sup>57</sup>. La duración varía entre 10 minutos y 14 días, siendo la media de duración de 2 o 3 días. Los episodios son infrecuentes ocurriendo 1 o 2 veces en el día. Se ha sugerido una posible relación entre la migraña, concretamente la tipo basilar, y este trastorno<sup>57</sup>. Esto es debido a que con el tiempo los episodios de tortícolis llegan a ser menos prominentes siendo remplazados por episodios de vértigo, vómitos y cefalea tipo migrañosa.

Recientemente se han descrito dos casos con TPB en familias con migraña hemipléjica familiar, la cual está provocada por mutaciones en un gen de canales de calcio denominados *CACLN1*<sup>58</sup>. Este constituye uno de los datos que hace sugerir que las discinesias paroxísticas puedan ser debidas a anomalías en los canales iónicos.

### **Discinesias paroxísticas secundarias o sintomáticas**

Las discinesias paroxísticas secundarias son probablemente más frecuentes de lo que inicialmente se pensó. En una serie presentada por Blakeley y Jankovic el 22% de los casos presentaron una causa identificable<sup>9</sup>. Las discinesias paroxísticas secundarias se caracterizan por su variabilidad en cuanto a la edad de comienzo, la presencia tanto de síntomas cinesigénicos como no cinesigénicos en algunos pacientes y el hecho de que los síntomas pueden revertir en algunos casos cuando la etiología responsable del cuadro es adecuadamente tratada<sup>20</sup>.

La asociación de las DPC o de las DPNC con la esclerosis múltiple es la más frecuente de todas<sup>49-63</sup>. Otras causas incluyen ictus<sup>9, 64-66</sup>, accidentes isquémicos transitorios<sup>67-69</sup>, síndrome antifosfolípido<sup>70</sup>, trauma periférico y central<sup>9, 71-73</sup>, hipoglucemia<sup>74-76</sup>, hiperglucemia<sup>77,78</sup>, hipoparatiroidismo<sup>79, 80</sup>, pseudohipoparatiroidismo<sup>81</sup>, tirotoxicosis<sup>82</sup>, calcificaciones de los ganglios basales<sup>83</sup>, kernicterus<sup>9</sup>, sífilis meningovascular<sup>9</sup>, infección VIH<sup>84</sup> y la encefalitis por citomegalovirus<sup>9</sup>.

Existen algunos datos clínicos que pueden hacer sugerir determinadas etiologías, como el hecho de que la hiperventilación desencadena ataques a menudo en la esclerosis múltiple. Asimismo, determinados signos en la exploración

también pueden ayudar a sospechar la causa como por ejemplo la espasticidad que orientaría hacia la esclerosis múltiple o un acortamiento de las falanges que lo haría hacia el pseudohipoparatiroidismo. Dado que las causas de discinesias paroxísticas secundarias son múltiples, es preciso realizar un estudio etiológico amplio incluyendo resonancia magnética así como test sanguíneos adecuados.

### **Fisiopatología**

La fisiopatología de estas enfermedades ha sido ampliamente debatida. El principal punto de debate es si estas enfermedades son una forma de epilepsia o por el contrario constituyen un trastorno de los ganglios basales. Algunos autores sugieren que el mecanismo fisiopatológico primario puede ser epiléptico, probablemente a un nivel subcortical, lo cual explicaría el carácter paroxístico de los ataques, los síntomas prodrómicos similares al aura en algunos casos, la corta duración de los episodios y la respuesta a fármacos antiepilépticos<sup>85, 86</sup>.

Esta hipótesis se apoya en el hecho de que se han descrito varias familias en las cuales varios de sus miembros presentaban discinesias paroxísticas y/o epilepsia con diferente presentación clínica en función de la edad<sup>30, 87</sup>. Por otro lado, la alta frecuencia de distonía (70-80%) en los episodios de discinesias paroxísticas puede indicar fisiopatológicamente un proceso similar a la distonía primaria, donde está implicado el déficit de los mecanismos inhibitorios a nivel cortical, troncoencefálico y espinal debido a anomalías en la modulación de las señales de salida de los ganglios basales hacia la corteza. Evidencias que sustentan el papel de los ganglios basales en la fisiopatología de las discinesias paroxísticas se basan en el hecho de que lesiones focales en los ganglios basales se asocian con discinesias paroxísticas secundarias<sup>9</sup>.

Franssen y colaboradores investigaron el contingente de variación negativa en un paciente con DPC<sup>87</sup> observando que el componente de ondas lentas negativas era más pronunciado en las DPC que en los controles sanos, y que además se normalizaba tras el tratamiento con fenitoína. En la distonía primaria existe el patrón opuesto. Por otro lado, Lee y colaboradores<sup>88</sup> estudiaron la inhibición recíproca en el brazo de 10 pacientes con DPC encontrando una facilitación paradójica del tamaño del reflejo H en la fase inicial de la inhibición recíproca, lo cual no se observa frecuentemente en la distonía primaria.

Más recientemente, en un estudio electrofisiológico empleando estimulación magnética

transcaneal por Mir y colaboradores<sup>89</sup>, y realizado en pacientes con DPC tanto con como sin medicación, se observó en los sujetos con DPC una reducción de la inhibición intracortical, una reducción de la fase inicial de la inhibición transcallosa y una reducción de la fase inicial de la inhibición recíproca espinal, mientras que el periodo de silencio, la respuesta al sobresalto y la segunda y tercera fases de la inhibición recíproca espinal fueron normales. El tratamiento con carbamacepina normalizaba los valores de la inhibición transcallosa pero no el resto de parámetros alterados.

La monitorización invasiva con electrodos en un paciente con DPC mostró una descarga ictal en el núcleo caudado ipsilateral junto con una descarga sincrona en el área motora suplementaria sin extensión significativa a otras áreas<sup>90</sup>. Asimismo, en otro paciente con DPNC severa se registró empleando también electrodos profundos una descarga ictal en el caudado pero sin afectación cortical. En este mismo paciente el PET con 18FDOPA y el PET con 11Craclorpride mostraron una marcada reducción de la dopa-decarboxilasa en la vía nigroestriatal a nivel presináptico y un aumento de la densidad de receptores D2 de dopamina a nivel postsináptico respectivamente.

Estudios con SPECT iciales y postictales en pacientes con discinesias paroxísticas muestran una hiperactividad en los ganglios basales asociada a los episodios discinéticos<sup>91, 92</sup>. Sin embargo, un estudio con SPECT con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO ha puesto de manifiesto una disminución del flujo sanguíneo en los ganglios basales contralaterales al lado de los movimientos coreoatetósicos<sup>93</sup>. Asimismo, se ha mostrado un aumento del flujo sanguíneo en el tálamo medial izquierdo durante un ataque de DPC empleando SPECT con <sup>123</sup>I-IMP<sup>94</sup>.

Es posible que un mecanismo fisiopatológico común y genéticamente determinado muestre una expresividad variable en la corteza y en los ganglios basales<sup>95</sup>. Existe la hipótesis según la cual dicho mecanismo pudiera estar en los canales iónicos. Las discinesias paroxísticas presentan similitudes con otros trastornos episódicos del sistema nervioso como las ataxias y las parálisis periódicas<sup>96</sup>, algunos de los cuales están producidos por mutaciones en los genes reguladores de los canales iónicos, denominándose este tipo de patologías canalopatías<sup>97-103</sup>. La ataxia episódica tipo 1 (AE1), como sucede con las DPC, presenta episodios breves de segundos a pocos minutos de duración a menudo provocados por estímulos cinesigénicos, pudiendo ocurrir varias veces al día<sup>104</sup>. Ambos trastornos debutan a edades tempranas y mejoran en la vida adulta.

La AE1 responde a la acetazolamida así como a fármacos antiepilépticos<sup>104</sup>. Además las DPC

también muestran similitudes con la hiperplexia hereditaria, un trastorno hereditario debido a mutaciones en el gen del receptor de la glicina, caracterizado clínicamente por rigidez muscular continua en el primer año de vida, y posteriormente una respuesta exagerada al sobresalto<sup>105</sup>. En las DPC se han descrito anomalías en la fase inicial de la inhibición recíproca que asemeja el patrón observado en pacientes con hiperplexia hereditaria<sup>88, 106, 107</sup>.

Se han descrito familias con enfermedades episódicas múltiples, como por ejemplo una familia con ataxia episódica que presentaba además discinesias paroxísticas o familias con trastornos episódicos como la migraña o la epilepsia que asociaban ataxia o discinesias paroxísticas<sup>19, 29, 108, 109</sup>. Además, se han descrito discinesias paroxísticas en ratones con mutaciones en los canales de calcio tipo P/Q<sup>110</sup>.

Todo esto hace pensar que las discinesias paroxísticas pudieran estar producidas por mutaciones en los genes de los canales iónicos. Sin embargo sólo se han descrito mutaciones en genes de los canales iónicos en la ELFNAD y en la TPB. La primera está producida por mutaciones en el gen de un canal iónico dependiente de ligando, mientras que en la TPB se han descrito casos con mutaciones en genes de canales de calcio. Por otro lado, las DPNC están provocadas por mutaciones en el gen MR-1, el cual codifica una enzima que interviene en una vía de respuesta al estrés, y no por mutaciones en genes de los canales iónicos<sup>45</sup>. El mecanismo fisiopatológico implicado en los ataques paroxísticos de discinesias en las DPNC no se sabe, aunque pudiera existir una interacción con los canales iónicos. Los genes responsables de las DPE y las DPC se desconocen actualmente.

### Tratamiento de las discinesias paroxísticas

Las DPC responden espectacularmente a distintos fármacos antiepilépticos, aunque existe especialmente muy buena respuesta al tratamiento con carbamacepina incluso a dosis bajas<sup>10, 111, 112</sup>. Los nuevos antiepilépticos también han mostrado ser eficaces en las DPC incluyendo la lamotrigina<sup>113, 114</sup>, la gabapentina<sup>115</sup>, el levetiracetam<sup>116</sup> y el topiramato<sup>117</sup>, aunque el fármaco de elección de las DPC sigue siendo la carbamacepina. Por el contrario, las DPNC no suelen responder a fármacos antiepilépticos aunque sí lo hacen al clonazepam. Se ha descrito un caso de DPNC con buena respuesta al clobazam<sup>33</sup>.

Las DPNC son más difíciles de tratar con fármacos que las DPC, aunque los pacientes aprenden a evitar los factores desencadenantes. Los

fármacos antiepilépticos pueden ser útiles en algunos casos de DPE<sup>28</sup>. Otras drogas que pueden ser utilizadas en estos casos son la levodopa, la acetazolamida y el trihexifenidil. En general las DPE son más difíciles de tratar que las DPC. En aquellos casos en los que exista refractariedad a los fármacos puede plantearse cirugía estereotáxica, especialmente si los ataques son predominantemente unilaterales. Se ha publicado un caso de palidotomía unilateral con buena respuesta en un caso de DPE<sup>28</sup>.

En cuanto al tratamiento de las DPH, los fármacos antiepilépticos, especialmente la carbamazepina, son muy efectivos en la mayoría de los casos<sup>49</sup>. Respecto a las discinesias paroxísticas

secundarias o sintomáticas, como sucede en las formas idiopáticas, son más difíciles de tratar las DPNC y los cuadros mixtos que las DPC<sup>118</sup>. Los tratamientos utilizados en las formas secundarias muestran una eficacia variable, aunque en términos generales los más efectivos son los antiepilépticos y el clonacepam<sup>9</sup>. En algunos casos el tratamiento de la causa subyacente puede también mejorar los síntomas.

La toxina botulínica se ha empleado también en casos de distonía paroxística focal<sup>20</sup>. Como se comentó previamente, la acetazolamida puede ser efectiva en las discinesias paroxísticas<sup>33</sup>, como sucede con otras canalopatías como la parálisis periódica y la ataxia episódica<sup>119</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 1995; 38: 571-579.
- 2.- Fahn S. The paroxysmal dyskinesias. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement Disorders*. Oxford: Butterworth Heinmann Ltd, 1994: 310-345.
- 3.- Mount LA, Reback S. Familial paroxysmal choreoathetosis. *Arch Neurol Psych* 1940; 44: 841-847.
- 4.- Forsman H. Hereditary disorder characterized by attacks of muscular contractions, induced by alcohol amongst other factors. *Acta Med Scand* 1961; 170: 517-533.
- 5.- Lance JW. Sporadic and familial varieties of tonic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963; 26: 51-59.
- 6.- Richards RN, Barnett HJ. Paroxysmal dystonic choreoathetosis. A family study and review of the literature. *Neurology* 1968; 18: 461-469.
- 7.- Kertesz A. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. An entity within the paroxysmal choreoathetosis syndrome. Description of 10 cases, including 1 autopsied. *Neurology* 1967; 17: 680-690.
- 8.- Lance JW. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann Neurol* 1977; 2: 285-293.
- 9.- Blakeley J, Jankovic J. Secondary paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord* 2002; 17: 726-734.
- 10.- Houser MK, Soland VL, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: a report of 26 patients. *J Neurol* 1999; 246: 120-126.
- 11.- Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Considine E, Tucker S, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004; 63: 2280-2287.
- 12.- Caraballo R, Pavek S, Lemainque A, Gastaldi M, Echenne B, Motte J, et al. Linkage of benign fami-
- 13.- Hattori H, Fujii T, Nigami H, Higuchi Y, Tsuji M, Hamada Y. Co-segregation of benign infantile convulsions and paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Brain Dev* 2000; 22: 432-435.
- 14.- Sadamatsu M, Masui A, Sakai T, Kunugi H, Nanko S, Kato N. Familial paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: an electrophysiologic and genotypic analysis. *Epilepsia* 1999; 40: 942-949.
- 15.- Szeppetowski P, Rochette J, Berquin P, Piuosan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 889-898.
- 16.- Thiriaux A, de St MA, Vercueil L, Battaglia F, Armpach JP, Hirsch E, et al. Co-occurrence of infantile epileptic seizures and childhood paroxysmal choreoathetosis in one family: clinical, EEG, and SPECT characterization of episodic events. *Mov Disord* 2002; 17: 98-104.
- 17.- Swoboda KJ, Soong B, McKenna C, Brunt ER, Litt M, Bale JF, Jr. et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions: clinical and linkage studies. *Neurology* 2000; 55: 224-230.
- 18.- Lee WL, Tay A, Ong HT, Goh LM, Monaco AP, Szeppetowski P. Association of infantile convulsions with paroxysmal dyskinesias (ICCA syndrome): confirmation of linkage to human chromosome 16p12-q12 in a Chinese family. *Hum Genet* 1998; 103: 608-612.
- 19.- Valente EM, Spacey SD, Wali GM, Bhatia KP, Dixon PH, Wood NW, et al. A second paroxysmal ki-

- nesigenic choreoathetosis locus (EKD2) mapping on 16q13-q22.1 indicates a family of genes which give rise to paroxysmal disorders on human chromosome 16. *Brain* 2000; 123: 2040-2045.
- 20.- Blakeley J, Jankovic J. Secondary causes of paroxysmal dyskinesia. *Adv Neurol* 2002; 89: 401-420.
  - 21.- Cochen DC, V, Bourdain F, Apartis E, Trocello JM, Roze E, Vidailhet M. Interictal myoclonus with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Mov Disord* 2006; 21: 1533-1535.
  - 22.- Tomita H, Nagamitsu S, Wakui K, Fukushima Y, Yamada K, Sadamatsu M, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2-q12.1. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1688-1697.
  - 23.- Kikuchi T, Nomura M, Tomita H, Harada N, Kanai K, Konishi T et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): confirmation of linkage to 16p11-q21, but unsuccessful detection of mutations among 157 genes at the PKC-critical region in seven PKC families.1: *J Hum Genet* 2007; 52: 334-341.
  - 24.- Bennett LB, Roach ES, Bowcock AM. A locus for paroxysmal kinesigenic dyskinesia maps to human chromosome 16. *Neurology* 2000; 54: 125-130.
  - 25.- Spacey SD, Valente EM, Wali GM, Warner TT, Jarman PR, Schapira AH et al. Genetic and clinical heterogeneity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: evidence for a third EKD gene. *Mov Disord* 2002; 17: 717-725.
  - 26.- Caraballo R, Pavek S, Lemainque A, Gastaldi M, Echenne B, Motte J et al. Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 788-794.
  - 27.- Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q 13.2. *Nat Genet* 1995; 10: 117-118.
  - 28.- Bhatia KP, Soland VL, Bhatt MH, Quinn NP, Marsden CD. Paroxysmal exercise-induced dystonia: eight new sporadic cases and a review of the literature. *Mov Disord* 1997; 12: 1007-1012.
  - 29.- Munchau A, Valente EM, Shahidi GA, Eunson LH, Hanna MG, Quinn NP, et al. A new family with paroxysmal exercise induced dystonia and migraine: a clinical and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 609-614.
  - 30.- Guerrini R, Bonanni P, Nardocci N, Parmeggiani L, Piccirilli M, De Fusco M, et al. Autosomal recessive rolandic epilepsy with paroxysmal exercise-induced dystonia and writer's cramp: delineation of the syndrome and gene mapping to chromosome 16p12-11.2. *Ann Neurol* 1999; 45: 344-352.
  - 31.- Neville BG, Besag FM, Marsden CD. Exercise induced steroid dependent dystonia, ataxia, and alternating hemiplegia associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 241-244.
  - 32.- Fink JK, Hedera P, Mathay JG, Albin RL. Paroxysmal dystonic choreoathetosis linked to chromosome 2q: clinical analysis and proposed pathophysiology. *Neurology* 1997; 49: 177-183.
  - 33.- Jarman PR, Bhatia KP, Davie C, Heales SJ, Turjanski N, Taylor-Robinson SD, et al. Paroxysmal dystonic choreoathetosis: clinical features and investigation of pathophysiology in a large family. *Mov Disord* 2000; 15: 648-657.
  - 34.- Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, Friedman A, Nielsen JE, Lang AE, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2007; 68: 1782-1789.
  - 35.- Bressman SB, Fahn S, Burke RE. Paroxysmal nonkinesigenic dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 403-413.
  - 36.- Fernandez M, Raskind W, Wolff J, Matsushita M, Yuen E, Graf W, et al. Familial dyskinesia and facial myokymia (FDFM): a novel movement disorder. *Ann Neurol* 2001; 49: 486-492.
  - 37.- Byrne E, White O, Cook M. Familial dystonic choreoathetosis with myokymia; a sleep responsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1090-1092.
  - 38.- Fouad GT, Servidei S, Durcan S, Bertini E, Ptacek LJ. A gene for familial paroxysmal dyskinesia (FPD1) maps to chromosome 2q. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 135-139.
  - 39.- Jarman PR, Davis MB, Hodgson SV, Marsden CD, Wood NW. Paroxysmal dystonic choreoathetosis. Genetic linkage studies in a British family. *Brain* 1997; 120: 2125-2130.
  - 40.- Hofele K, Benecke R, Auburger G. Gene locus FPD1 of the dystonic Mount-Reback type of autosomal-dominant paroxysmal choreoathetosis. *Neurology* 1997; 49: 1252-1257.
  - 41.- Przuntek H, Monninger P. Therapeutic aspects of kinesigenic paroxysmal choreoathetosis and familial paroxysmal choreoathetosis of the Mount and Reback type. *J Neurol* 1983; 230: 163-169.
  - 42.- Raskind WH, Bolin T, Wolff J, Fink J, Matsushita M, Litt M, et al. Further localization of a gene for paroxysmal dystonic choreoathetosis to a 5-cM region on chromosome 2q34. *Hum Genet* 1998; 102: 93-97.
  - 43.- Matsuo H, Kamakura K, Saito M, Okano M, Nagase T, Tadano Y, et al. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis: clinical findings in a large Japanese family and genetic linkage to 2q. *Arch Neurol* 1999; 56: 721-726.
  - 44.- Rainier S, Thomas D, Tokarz D, Ming L, Bui M, Plein E, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene

- mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1025-1029.
- 45.- Lee HY, Xu Y, Huang Y, Ahn AH, Auburger GW, Pandolfo M, et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 3161-3170.
  - 46.- Chen DH, Matsushita M, Rainier S, Meaney B, Tisch L, Feleke A, et al. Presence of alanine-to-valine substitutions in myofibrillogenesis regulator 1 in paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia: confirmation in 2 kindreds. *Arch Neurol* 2005; 62: 597-600.
  - 47.- Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994; 343: 515-517.
  - 48.- Lugaresi E, Cirignotta F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome? *Sleep* 1981; 4: 129-138.
  - 49.- Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118: 61-73.
  - 50.- Hirose S, Iwata H, Akiyoshi H, Kobayashi K, Ito M, Wada K, et al. A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1749-1753.
  - 51.- Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, et al. An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 943-947.
  - 52.- Weiland S, Witzemann V, Villarroel A, Propping P, Steinlein O. An amino acid exchange in the second transmembrane segment of a neuronal nicotinic receptor causes partial epilepsy by altering its desensitization kinetics. *FEBS Lett* 1996; 398: 91-96.
  - 53.- Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, Bhatia KP, Fish DR, Marsden CD, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal-lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1108-1116.
  - 54.- De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quartterone A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000; 26: 275-276.
  - 55.- Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, Zuberi SM, Goudie D, Heron SE, et al. CHRN2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 225-231.
  - 56.- Singh R, Macdonell RA, Scheffer IE, Crossland KM, Berkovic SF. Epilepsy and paroxysmal movement disorders in families: evidence for shared mechanisms. *Epileptic Disord* 1999; 1: 93-99.
  - 57.- Drigo P, Carli G, Laverda AM. Benign paroxysmal torticollis of infancy. *Brain Dev* 2000; 22: 169-172.
  - 58.- Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 490-493.
  - 59.- Berger JR, Sheremata WA, Melamed E. Paroxysmal dystonia as the initial manifestation of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 747-750.
  - 60.- De Seze J, Stojkovic T, Destee M, Destee A, Vermersch P. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis as a presenting symptom of multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 478-480.
  - 61.- Ostermann PO, Westerberg CE. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 1975; 98: 189-202.
  - 62.- Shibasaki H, Kuroiwa Y. Painful tonic seizure in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1974; 30: 47-51.
  - 63.- Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD. Movement disorders in multiple sclerosis. *Mov Disord* 1995; 10: 418-423.
  - 64.- Camac A, Greene P, Khandji A. Paroxysmal kinesigenic dystonic choreoathetosis associated with a thalamic infarct. *Mov Disord* 1990; 5: 235-238.
  - 65.- Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 1994; 9: 493-507.
  - 66.- Merchut MP, Brumlik J. Painful tonic spasms caused by putaminal infarction. *Stroke* 1986; 17: 1319-1321.
  - 67.- Baquis GD, Pessin MS, Scott RM. Limb shaking--a carotid TIA. *Stroke* 1985; 16: 444-448.
  - 68.- Bennett DA, Fox JH. Paroxysmal dyskinesias secondary to cerebral vascular disease--reversal with aspirin. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 215-216.
  - 69.- Galvez-Jimenez N, Hanson MR, Hargreave MJ, Peirut P. Transient ischemic attacks and paroxysmal dyskinesias: an under-recognized association. *Adv Neurol* 2002; 89: 421-432.
  - 70.- Engelen M, Tijssen MA. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia in antiphospholipid syndrome. *Mov Disord* 2005; 20: 111-113.
  - 71.- Biary N, Singh B, Bahou Y, al Deeb SM, Sharif H. Posttraumatic paroxysmal nocturnal hemidystonia. *Mov Disord* 1994; 9: 98-99.
  - 72.- Drake ME, Jr., Jackson RD, Miller CA. Paroxysmal choreoathetosis after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 837-838.
  - 73.- George MS, Pickett JB, Kohli H, Allison MA, Pritchard P. Paroxysmal dystonic reflex choreoathetosis after minor closed head injury. *Lancet* 1990; 336: 1134-1135.
  - 74.- Newman RP, Kinkel WR. Paroxysmal choreoathetosis due to hypoglycemia. *Arch Neurol* 1984; 41: 341-342.
  - 75.- Schmidt BJ, Pillay N. Paroxysmal dyskinesia associated with hypoglycemia. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 151-153.

- 76.- Shaw C, Haas L, Miller D, Delahunt J. A case report of paroxysmal dystonic choreoathetosis due to hypoglycaemia induced by an insulinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 194-195.
- 77.- Haan J, Kremer HP, Padberg GW. Paroxysmal choreoathetosis as presenting symptom of diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 133.
- 78.- Clark JD, Pahwa R, Koller C, Morales D. Diabetes mellitus presenting as paroxysmal kinesigenic dystonic choreoathetosis. *Mov Disord* 1995; 10: 353-355.
- 79.- Barabas G, Tucker SM. Idiopathic hypoparathyroidism and paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Ann Neurol* 1988; 24: 585.
- 80.- Soffer D, Licht A, Yaar I, Abramsky O. Paroxysmal choreoathetosis as a presenting symptom in idiopathic hypoparathyroidism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 692-694.
- 81.- Yamamoto K, Kawazawa S. Basal ganglion calcification in paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Ann Neurol* 1987; 22: 556.
- 82.- Fischbeck KH, Layzer RB. Paroxysmal choreoathetosis associated with thyrototoxicosis. *Ann Neurol* 1979; 6: 453-454.
- 83.- Micheli F, Fernandez Pardal MM, Casas P, I, Giannula R. Sporadic paroxysmal dystonic choreoathetosis associated with basal ganglia calcifications. *Ann Neurol* 1986; 20: 750.
- 84.- Mirsattari SM, Berry ME, Holden JK, Ni W, Nath A, Power C. Paroxysmal dyskinesias in patients with HIV infection. *Neurology* 1999; 52: 109-114.
- 85.- Stevens H. Paroxysmal choreo-athetosis. A form of reflex epilepsy. *Arch Neurol* 1966; 14: 415-420.
- 86.- Franssen H, Fortgens C, Wattendorff AR, van Woerkom TC. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis and abnormal contingent negative variation. A case report. *Arch Neurol* 1983; 40: 381-385.
- 87.- Lee MS, Kim WC, Lyoo CH, Lee HJ. Reciprocal inhibition between the forearm muscles in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *J Neurol Sci* 1999; 168: 57-61.
- 88.- Mir P, Huang YZ, Gilio F, Edwards MJ, Berardelli A, Rothwell JC, et al. Abnormal cortical and spinal inhibition in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Brain* 2005; 128: 291-299.
- 89.- Lombroso CT. Paroxysmal choreoathetosis: an epileptic or non-epileptic disorder? *Ital J Neurol Sci* 1995; 16: 271-277.
- 90.- Hayashi R, Hanyu N, Yahikozawa H, Yanagisawa N. Ictal muscle discharge pattern and SPECT in paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997; 37: 89-94.
- 91.- Ko CH, Kong CK, Ngai WT, Ma KM. Ictal (99m)Tc ECD SPECT in paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 225-227.
- 92.- Kitagawa N, Hayashi M, Akiguchi I, Kimura J. [Ictal 99mTc-HMPAO-SPECT in a case of paroxysmal kinesigenic choreoathetosis]. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38: 767-770.
- 93.- Shirane S, Sasaki M, Kogure D, Matsuda H, Hashimoto T. Increased ictal perfusion of the thalamus in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 408-410.
- 94.- Guerrini R, Parmeggiani L, Casari G. Epilepsy and paroxysmal dyskinesia: co-occurrence and differential diagnosis. *Adv Neurol* 2002; 89: 433-441.
- 95.- Bhatia KP, Griggs RC, Ptacek LJ. Episodic movement disorders as channelopathies. *Mov Disord* 2000; 15: 429-433.
- 96.- Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, Brunt ER, Smith EA, Kramer P, et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* 1994; 8: 136-140.
- 97.- De Carvalho AP, Sweadner KJ, Penniston JT, Zaremba J, Liu L, Caton M, et al. Mutations in the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004; 43: 169-175.
- 98.- Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A, Heine R, Gregg RG, Hogan K et al. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1415-1419.
- 99.- Litt M, Kramer P, Browne D, Gancher S, Brunt ER, Root D, et al. A gene for episodic ataxia/myokymia maps to chromosome 12p13. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 702-709.
- 100.- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-552.
- 101.- Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, Meola G, McManis P, Barohn RJ, et al. Sodium channel mutations in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita, and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology* 1994; 44: 1500-1503.
- 102.- Vahedi K, Joutel A, Van Bogaert P, Ducros A, Maciasek J, Bach JF, et al. A gene for hereditary paroxysmal cerebellar ataxia maps to chromosome 19p. *Ann Neurol* 1995; 37: 289-293.
- 103.- Brunt ER, van Weerden TW. Familial paroxysmal kinesigenic ataxia and continuous myokymia. *Brain* 1990; 113: 1361-1382.
- 104.- Griggs RC, Moxley RT, III, LaFrance RA, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology* 1978; 28: 1259-1264.
- 105.- Brown P. Neurophysiology of the startle syndrome and hyperekplexia. *Adv Neurol* 2002; 89: 153-159.
- 106.- Floeter MK, Andermann F, Andermann E, Nigro M, Hallett M. Physiological studies of spinal inhibi-

- tory pathways in patients with hereditary hyperkplexia. *Neurology* 1996; 46: 766-772.
- 107.- Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, de Silva R, Tolmie J, Wood NW, et al. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 1999; 122: 817-825.
  - 108.- Eunson LH, Rea R, Zuberi SM, Youroukos S, Panayiotopoulos CP, Liguori R, et al. Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability. *Ann Neurol* 2000; 48: 647-656.
  - 109.- Fureman BE, Jinnah HA, Hess EJ. Triggers of paroxysmal dyskinesia in the calcium channel mouse mutant tottering. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 631-637.
  - 110.- Kato M, Araki S. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. Report of a case relieved by carbamazepine. *Arch Neurol* 1969; 20: 508-513.
  - 111.- Wein T, Andermann F, Silver K, Dubeau F, Andermann E, Rourke-Frew F et al. Exquisite sensitivity of paroxysmal kinesigenic choreoathetosis to carbamazepine. *Neurology* 1996; 47: 1104-1106.
  - 112.- Chudnow RS, Mimbela RA, Owen DB, Roach ES. Gabapentin for familial paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Neurology* 1997; 49: 1441-1442.
  - 113.- Uberall MA, Wenzel D. Effectiveness of lamotrigine in children with paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 699-700.
  - 114.- Chatterjee A, Louis ED, Frucht S. Levetiracetam in the treatment of paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Mov Disord* 2002; 17: 614-615.
  - 115.- Pereira AC, Loo WJ, Bamford M, Wroe SJ. Use of lamotrigine to treat paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 796-797.
  - 116.- Huang YG, Chen YC, Du F, Li R, Xu GL, Jiang W, et al. Topiramate therapy for paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Mov Disord* 2005; 20: 75-77.
  - 117.- Blakeley J, Jankovic J. Secondary causes of paroxysmal dyskinesia. *Adv Neurol* 2002; 89: 401-420.
  - 118.- Ptacek LJ. Channelopathies: ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 250-255.
  - 119.- Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, Steinlein OK, Bertrand D. Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptor mutants from humans suffering from autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 751-760.

# Espasmo hemifacial

Caridad Valero Merino\*

María Boscá Blasco\*\*

Juan Andrés Burguera Hernández\*\*

\*Sección de Neurología.

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

\*\* Servicio de Neurología.

Hospital La Fe. Valencia.

**RESUMEN.** El espasmo hemifacial consiste en la contracción involuntaria de los músculos inervados por uno de los nervios faciales. Se trata de un trastorno crónico y progresivo. La causa más frecuente es la compresión del nervio por una arteria del sistema vertebrobasilar. Suele manifestarse entre la 5ª y 6ª décadas de la vida y es más frecuente en mujeres. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otros procesos que causen movimientos involuntarios faciales. El tratamiento de elección en la actualidad es la toxina botulínica, por su eficacia a largo plazo y su seguridad.

**Palabras clave:** espasmo hemifacial, espasmo hemifacial secundario, espasmo hemifacial bilateral, tic doloroso convulsivo, toxina botulínica, espasmo hemifacial.

**SUMMARY.** Hemifacial spasm consists of involuntary contractions of muscles supplied by facial nerve. It's a chronic and progressive disease. The most frequent cause is the compression of the nerve by an artery of the vertebrobasilar system. It usually occurs between the ages of 50-60 and more frequently in women. The differential diagnosis includes other diseases that produce involuntary facial movements. The primary treatment is botulinum toxin because of its long term effectiveness and safety.

**Key words:** hemifacial spasm, secondary hemifacial spasm, painful tic convulsif, botulinum toxin, hemifacial spasm.

La primera descripción médica de un espasmo hemifacial (EHF) en relación con un aneurisma de la arteria vertebral la realizó Schultze<sup>1</sup> en 1875. No obstante sería Gowers<sup>2</sup> quien en 1888 describió el síndrome y lo diferenció de otros movimientos faciales. Fue este autor quien señaló su origen orgánico, su naturaleza clónica, el inicio adulto y el predominio en mujeres. Poco después Babinski completó su descripción señalando la existencia de sincinesias paradójicas en el EHF hoy conocidas como "el otro signo de Babinski"<sup>3</sup>, consistente en la contracción simultánea del orbicular y el frontal, lo que provoca la elevación de la ceja coincidiendo con el cierre palpebral. Este signo no aparece en el blefaroespasma.

La primera revisión clínica completa fue realizada por Ehni y Woltman en 1945, quienes publicaron una serie de 106 pacientes<sup>4</sup>. La asociación hoy ampliamente aceptada entre EHF y compresión del nervio facial por estructuras vasculares fue propuesta por Campbell y Keedy<sup>5</sup>. La primera publicación de un autor español en relación con esta patología la realizó Luis Barraquer-Bordas<sup>6</sup> en 1958, describiendo un espasmo hemifacial secundario a compresión de la arteria basilar por una malformación de Arnold-Chiari, que se resolvió tras cirugía.

En la literatura y en el arte podemos encontrar, no obstante, descripciones mucho más antiguas del EHF. En el museo egipcio de Berlín puede encontrarse una escultura del periodo ptolemaico tardío que representa un sacerdote con un EHF probablemente postparalítico<sup>7</sup>. En cerámicas de culturas precolombinas, halladas en el norte de Perú, se encuentran representaciones de personas con EHF entre otras patologías<sup>8</sup>. Hay descripciones de personajes con EHF en novelas de Dostoevsky<sup>9</sup> y Benito Pérez Galdós<sup>10</sup>.

## Manifestaciones clínicas

El EHF se caracteriza por movimientos breves, clónicos, que pueden aumentar periódicamente en frecuencia e intensidad hasta convertirse en contracciones tónicas mantenidas de segundos o minutos de duración. Afecta a la musculatura de la cara suplida por uno de los nervios faciales. En más del 90% de los casos se inicia en la musculatura del orbicular, generalmente en el párpado inferior<sup>4, 11</sup>; posteriormente se extiende al resto de músculos inervados por el nervio facial como el corrugador, frontal, zigomático, platisma, y, en

### Correspondencia

Caridad Valero Merino

Sección de Neurología – Hospital Arnau de Vilanova

C/ San Clemente, 12 – 46015 Valencia

E-mail: carivalero@ono.com

ocasiones, el estapedio, lo que puede provocar acúfenos ipsilaterales<sup>12</sup>.

El inicio en la musculatura peribucal con extensión posterior a la zona periorbitaria es excepcional. Con frecuencia se observan sincinias entre los músculos suplidos por el nervio facial, como por ejemplo la contracción del músculo frontal ("el otro signo de babinski"), mentoniano o del depresor del ángulo de la boca con el parpadeo. Los espasmos pueden exacerbarse por movimientos faciales o cefálicos voluntarios, estrés, ansiedad o fatiga, y suelen persistir durante el sueño. Pese a la naturaleza benigna del trastorno la repercusión funcional puede ser importante. Así, más del 75% de los pacientes refieren interferencia social, a un 60% les provoca dificultades visuales y un 35% tienen repercusión laboral<sup>13</sup>; además, la prevalencia de ansiedad y depresión es mayor que en controles<sup>14,15</sup>.

El EHF es más frecuente en las mujeres con una proporción 3:2 respecto a los hombres y suele presentarse entre la 5ª y 6ª década de la vida, aunque aproximadamente un 6,5% de los casos se inician antes de los 30 años<sup>16</sup>. Los estudios epidemiológicos estiman su prevalencia en 10 casos /100.000 habitantes, con una incidencia anual de 1/100.000<sup>17,18</sup>. Las series clínicas muestran afectación predominante del lado izquierdo<sup>11,19</sup>.

La mayoría de los casos son esporádicos, si bien se han descrito casos familiares cuyas manifestaciones clínicas no difieren de las formas esporádicas<sup>20,21</sup>.

Varios estudios han encontrado una correlación entre EHF e HTA, particularmente entre individuos menores de 60 años<sup>22</sup>. Entre el grupo de pacientes HTA parece ser más frecuente la compresión del nervio facial a nivel del bulbo rostral ventrolateral<sup>23</sup>.

### **EHF bilateral**

El EHF bilateral es un trastorno raro<sup>24,25</sup>, con una prevalencia estimada en torno al 1%. Las características clínicas y diagnósticas son similares a los casos limitados a una hemicara. El inicio del espasmo es unilateral con una afectación contralateral tras un período de latencia variable. La afectación es asíncrona, tanto clínica como neurofisiológicamente.

En una serie de 8 pacientes el tiempo medio de afectación del lado contralateral fue de 4,37 años (6 meses – 15 años), 5 casos fueron postparalíticos y 3 idiopáticos, 4 se iniciaron en el lado derecho y 4 en el izquierdo. Todos los casos fueron mujeres y todas respondieron al tratamiento con toxina botulínica<sup>26</sup>. A diferencia de los casos unilaterales donde la etiología más frecuente es la

vascular, en las dos series más largas de la literatura sólo 1 de los casos fue secundario a este origen<sup>26,27</sup>.

### **Tic doloroso convulsivo**

En ocasiones puede coexistir afectación de otros nervios craneales con el EHF. En concreto la combinación de neuralgia del trigémino y EHF se conoce como "tic doloroso convulsivo", término acuñado por Cushing, aunque realmente el dolor en los casos descritos por este autor era debido a una neuralgia del geniculado<sup>28</sup>. La combinación de los síndromes de disfunción por hiperactividad de los nervios craneales es muy infrecuente representando del 0,56 al 6,6% de las series de neuralgia del trigémino y EHF<sup>29</sup>. Generalmente está causado por la compresión de estos nervios craneales por vasos adyacentes, usualmente ramas de las arterias cerebelosas o vertebrales. Tanto el espasmo como la neuralgia responden al tratamiento con toxina botulínica<sup>30</sup>.

Se han descrito también casos de EHF con blefaroespasma. En concreto, en una serie de 665 pacientes con EHF, 9 (5,5%) tenían blefaroespasma. Los autores hipotetizan que estos enfermos tendrían una disfunción en los circuitos del troncoencéfalo responsables del reflejo de parpadeo<sup>31</sup>.

El espasmo hemifacial suele ser una patología crónica en la que la progresión es la norma. La resolución espontánea se produce en menos del 10% de los casos.

### **Etiología**

Usualmente, el EHF se produce por compresión del nervio facial a su salida del troncoencéfalo, siendo excepcional que la compresión se produzca una vez el nervio facial ha salido del cráneo. En la mayoría de los casos es comprimido por estructuras vasculares. Así, en la serie de Digre<sup>1</sup>, de 1.688 casos, se identificó la etiología en 539, de los cuales el 94% eran debidas a causas vasculares, el 4% a tumores y el 2% a anomalías óseas o de otro tipo. Las arterias más frecuentemente implicadas son las arterias cerebelosas inferiores anterior y posterior (AICA y PICA), seguidas de la vertebral y la basilar<sup>32</sup>. Sin embargo, debido a que no todos los pacientes con dolicoectasias vertebrobasilares presentan EHF se ha sugerido que la coexistencia de un ángulo pontocerebeloso más estrecho predispondría a este trastorno<sup>33</sup>.

Otras causas compresivas incluyen tumores<sup>34-36</sup> y alteraciones óseas, como la impresión basilar, malformación cráneo-occipital o la enfermedad de Paget<sup>37</sup>, aunque también se han descrito de forma anecdótica compresiones del nervio a nivel

más distal por tumores parotídeos<sup>38</sup>, a nivel intratemporal<sup>39</sup> o del IV ventrículo<sup>40, 41</sup>. Otras causas poco frecuentes son la malformación de Arnold-Chiari<sup>6, 42</sup>, el síndrome de Marfan<sup>43</sup> o la neurocisticercosis cerebral<sup>44</sup>. Entre las causas no compresivas se incluyen la enfermedad de Lyme<sup>45</sup>, la enfermedad de Parkinson<sup>46</sup>, los traumatismos craneo-faciales<sup>47</sup> y la esclerosis múltiple<sup>48</sup>.

### Espasmo hemifacial postparalítico

El espasmo hemifacial postparalítico se produce tras una parálisis facial con daño axonal del nervio<sup>49</sup>. En estos casos se produce una regeneración axonal aberrante, aproximadamente a los 3 meses de la parálisis, que conduce a un cuadro de mioquimias, contractura hemifacial y cierre sincinético del párpado afectado, con movimientos de la mitad inferior de la cara. Ocasionalmente asocian el fenómeno de "lágrimas de cocodrilo" consistente en lagrimeo involuntario asociado a determinadas sensaciones gustativas. El porcentaje de EHF postparalítico varía según las series entre el 5,7%<sup>11</sup> y el 22%<sup>19</sup>. A diferencia de los casos primarios, donde los espasmos suelen iniciarse en el *orbicularis oculi* y se extienden posteriormente a la musculatura inferior, en los espasmos postparalíticos se afectan desde el inicio las porciones superior e inferior de la cara.

### Fisiopatología

La causa exacta del EHF es incierta. Una de las hipótesis es que la compresión de la porción intracraneal del nervio, generalmente por un vaso anómalo, causaría una desmielinización focal o daño axonal que llevarían a una regeneración aberrante, similar a la que se produce tras una parálisis facial periférica. La biopsia de las raíces del nervio muestra desmielinización o degeneración axonal<sup>50</sup>. Pero esta teoría no explica por qué se producen espasmos en músculos suplidos por diferentes ramas del nervio.

Como teoría alternativa se ha sugerido que la irritación y subsiguiente desmielinización del nervio produciría una transmisión efáptica<sup>51</sup>. En apoyo a esta hipótesis hay estudios electromiográficos que demuestran que al estimular la rama zigomática del nervio se produce contracción del orbicular tanto en pacientes como en controles; sin embargo, en pacientes con EHF también aparece una respuesta en el músculo mentoniano, suplido por la rama mandibular del nervio que no se evoca en el lado sano ni en controles<sup>52</sup>.

Por último se ha sugerido que el punto de generación de la actividad anómala sería central

a la zona de compresión, probablemente a nivel del núcleo facial. La hiperexcitabilidad del blink reflex<sup>53</sup> y de la onda F<sup>54</sup> en estos pacientes apoyaría esta teoría. Se hipotetiza que la actividad aferente aberrante generada en el sitio de compresión provocaría una reorganización del núcleo facial similar al fenómeno "Kindling" descrito en el hipocampo<sup>55</sup>.

### Diagnóstico diferencial

El EHF debe ser diferenciado de otros procesos que producen movimientos involuntarios faciales, como:

#### Mioquimia del *orbicularis oculi*

Movimiento caracterizado por pequeñas contracciones del párpado inferior que ocasionan ligeras molestias a la persona afecta, pero que nunca producen una contracción mantenida capaz de provocar el cierre del ojo. No tiene significación patológica y generalmente se resuelve de forma espontánea.

#### Mioquimia facial

Entidad poco frecuente que se caracteriza por contracciones de baja amplitud y fibrilaciones de todos los músculos de un lado de la cara. No provoca cierre palpebral. Generalmente se observa en pacientes con esclerosis múltiple o tumores de tronco próximos al núcleo facial.

#### Contractura facial parética-espástica

El lado de la cara afecto está débil y contraído de forma continua. No hay historia de parálisis facial y puede coexistir con mioquimia. Se asocia a lesión focal troncoencefálica.

#### Espasmo facial postparalítico

Hay historia previa de parálisis facial, cierto grado de contractura hemifacial y cierre sincinético del párpado afecto.

#### Blefaroespasmo y síndrome de Meige

Ambas consideradas formas de distonía focal. En el blefaroespasmo los movimientos distónicos implican ambos orbitales, y en el síndrome de Meige existe también afectación de la parte inferior de la cara; en estos casos los movimientos de la parte superior e inferior son bilaterales, asíncronos, mejoran con el sueño y hay músculos implicados no inervados por el facial.

## Tics

Movimientos rápidos y estereotipados que remedian movimientos normales. Varían en intensidad y pueden ser suprimidos transitoriamente de forma voluntaria. Aunque con frecuencia afectan a la musculatura orbicular y facial la mayoría de los pacientes tienen tics en otros músculos no suplidos por el nervio facial.

## Discinesia tardía

Secundarios al tratamiento crónico con antagonistas dopaminérgicos. Puede ser de tipo distónico o coreico. Suelen ser bilaterales y afectan a la musculatura superior e inferior, afectando a músculos no inervados por el facial.

## Crisis motoras focales

Pueden asemejarse a un espasmo hemifacial pero se inician de forma aguda, son más rítmicas y episódicas y pueden extenderse fuera de la cara.

## EHF psicógeno

Una serie estimó que hasta un 2,4% de los pacientes con EHF eran de origen psicógeno, todas las pacientes fueron mujeres y tenían antecedentes de depresión. Suele asemejarse más a un tic<sup>56</sup>.

La evaluación del EHF debe incluir siempre la realización de neuroimagen, si es posible angiorresonancia cerebral, que nos permite excluir masas en fosa posterior y en base del cráneo y que en la mayoría de los casos nos mostrará un vaso aberrante que contacta con el nervio. En caso de sospecha de crisis focales se completará el estudio con un electroencefalograma.

## Tratamiento

El tratamiento del EHF incluye: fármacos orales, inyecciones locales de toxina botulínica y cirugía descompresiva microvascular.

El tratamiento con fármacos orales generalmente es poco satisfactorio y su eficacia sólo se ha documentado en series pequeñas, no controladas o en comunicaciones anecdóticas. Entre los fármacos que han mostrado beneficio ocasional se incluyen carbamacepina, baclofeno, clonazepam, amitriptilina, fenitoína, gabapentina<sup>57</sup>, pregabalina<sup>58</sup>, levetiracetam<sup>59</sup> y levodopa<sup>60</sup>. Pueden ensayarse en casos leves, en pacientes que rechazan terapias más invasivas o como tratamiento adyuvante de la toxina botulínica o de la cirugía.

En la actualidad la toxina botulínica constituye el tratamiento de elección en la mayoría de

TABLA I

### Puntos clave del espasmo hemifacial

- El EHF se caracteriza por contracciones de naturaleza clónica o tónica que afectan a la musculatura de una hemicara suplida por el nervio facial.
- El EHF es un trastorno crónico de carácter progresivo y de naturaleza generalmente benigna pero que puede provocar grave interferencia socio-laboral.
- La causa más frecuente del EHF es la compresión del nervio facial a su salida del troncoencéfalo por una arteria del sistema vertebro-basilar.
- Como características atípicas del EHF que nos obligan a realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías se incluyen: afectación bilateral, supresión voluntaria, contracciones regulares y rítmicas, espasmo inicial o predominante en musculatura inferior, afectación de músculos por debajo de platisma y debilidad facial ipsilateral.
- El EHF postparalítico suele iniciarse a los 3 meses de una parálisis de Bell con daño axonal. Desde el inicio se afectan las porciones superior e inferior de la cara y suele observarse cierto grado de debilidad facial.
- La evaluación de todo paciente con un EHF incluye la realización de una prueba de neuroimagen, en especial angiorresonancia cerebral, que nos permita descartar patología de fosa posterior y en muchos casos identificar un vaso con trayecto anómalo.
- El tratamiento de elección del EHF es la infiltración con toxina botulínica tipo A. En la mayoría de los casos sólo es necesario infiltrar el músculo orbicular ya que su difusión suele mejorar también los espasmos de la parte inferior de la cara.

los pacientes por su eficacia, seguridad y porque puede aplicarse de forma ambulatoria sin complicaciones importantes<sup>61, 62</sup>. La medicina basada en la evidencia considera toxina botulínica tipo A como recomendación de clase A en el tratamiento del EHF<sup>63</sup>. Los estudios a largo plazo indican que la eficacia se mantiene con el tiempo, que la tasa de efectos secundarios es baja, y en general éstos son bien tolerados, y que los pacientes que abandonan el tratamiento son pocos especialmente a partir de los 5 años<sup>64</sup>.

En una serie de 106 pacientes con EHF tratados en el Hospital La Fe de Valencia<sup>65</sup> desde el año 1990, un 53,77% de ellos continuaban en tratamiento después de 10 años, aquellos que abandonaron el mismo lo hicieron antes de los 4 años y sólo el 10% no continuaron tras la primera infiltración. La dosis media por año se incrementó especialmente en los 4 primeros años, y entre el 7º y el 8º, posteriormente se estabilizó utilizándose una media de 20-25 U de Botox® por paciente. La media de visitas anual fue entre 2-3/año. Los efectos secundarios se recogieron principalmente durante los primeros años de utilización de la técnica siendo los más frecuentes: ptosis (18 pacientes), hematoma (12 pacientes), debilidad facial (12 pacientes) y sequedad ocular (4 pacientes). Como efectos infrecuentes se recogieron diplopía, lagrimeo y eritema.

Los músculos a infiltrar deben ser seleccionados por la observación clínica. En principio es recomendable inyectar sólo los orbiculares, ya que

muchos pacientes se controlan sin necesidad de infiltrar la musculatura inferior y porque la tasa de efectos secundarios, principalmente debilidad, al infiltrar estos músculos es mayor. Por ello se recomienda no infiltrarlos en las primeras sesiones, y en caso de hacerlo utilizar dosis muy bajas (1,25 a 2,5 U por punto de Botox®).

Los músculos más habituales de infiltración son: orbicular superior, aconsejándose infiltración pretarsal ya que la eficacia y la duración del efecto es mayor y la tasa de ptosis es menor que la infiltración en la zona preseptal<sup>66</sup>; debe evitarse la porción medial del párpado para impedir la difusión al elevador del párpado superior. En orbicular inferior se evitará infiltrar a nivel del ángulo inferior medial para impedir la diplopía o la sequedad ocular por difusión al oblicuo inferior o a la glándula lagrimal.

Entre los músculos inferiores suelen infiltrarse los zigomático mayor y menor, risorio, depresor del labio inferior, mentoniano y platisma (Figura 1). En los pacientes con EHF postparalítico las dosis totales de Botox® empleadas son menores. La anticoagulación con acenocumarol no supone una contraindicación absoluta para los enfermos con EHF. Como indica nuestra propia experiencia no es necesaria la retirada de la medicación anticoagulante para la infiltración subcutánea, si se toma la precaución de aplicar hielo antes y después y realizar compresión prolongada tras la inyección. En estos casos únicamente se observó un ligero aumento en la incidencia de hematomas sin repercusión clínica<sup>67</sup>.

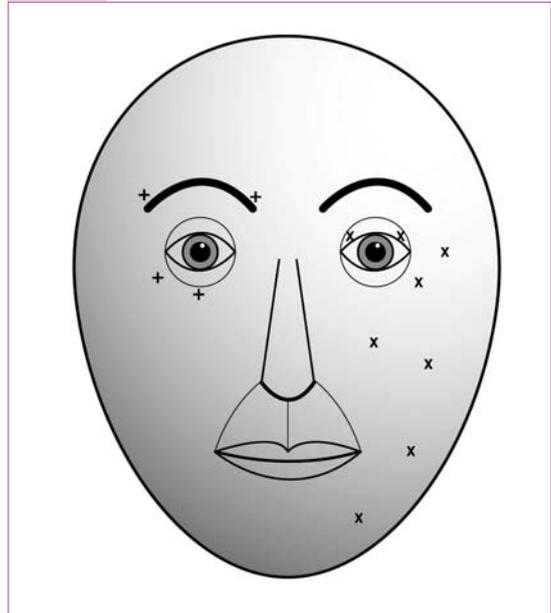
Por otro lado, ya que un porcentaje elevado de pacientes con EHF y tratamiento prolongado con Botox® presentan sequedad ocular, se recomienda la aplicación sistemática de lágrimas artificiales post-infiltración para evitar la queratosis secundaria que puede empeorar la clínica<sup>68</sup>.

Una alternativa al Botox® es el Dysport®. En estos casos los puntos de infiltración son diferentes (Figura 1) dada su mayor capacidad de difusión. Se aplican entre 20 y 40 U por punto.

La experiencia con toxina tipo B (Myobloc®) en EHF resistentes a toxina tipo A es escasa, si bien algunos estudios indican que puede ser eficaz y bien tolerada<sup>69</sup>.

Estudios preliminares con la nueva formula-

FIGURA 1



Parte derecha de la cara: puntos de aplicación de Dysport®. 20 - 40 U por punto. Parte izquierda de la cara: puntos de aplicación de Botox®. 2,5-5 U en orbitales, 1,25-2,5 U en parte inferior de la cara.

ción de toxina tipo A (Xeomin®) libre de proteínas indican que su eficacia y perfil de seguridad son similares a los otros tipos de toxina botulínica tipo A, con la ventaja teórica de ser menos inmunogénica y, por tanto, presentar menor tasa de resistencias, si bien aún no está comercializada en nuestro país<sup>70</sup>.

En los casos sin respuesta, o con respuesta incompleta a toxina botulínica, la técnica de elección es la descompresión microvascular<sup>71</sup>. La técnica consiste en craneotomía de fosa posterior para separar el vaso en contacto con el nervio facial, generalmente mediante una almohadilla de material sintético. En casos bien seleccionados y en centros con experiencia se obtienen mejorías en el 90% de los pacientes con escasa movilidad, siendo los efectos secundarios más frecuentes la sordera ipsilateral (2,6%) y la debilidad facial (0,9%)<sup>72</sup>. La meningitis y el ictus troncoencefálico ocurren muy infrecuentemente y la mortalidad quirúrgica es casi nula.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Digre K, Corbett J. Hemifacial spasm. Diferencial diagnosis, mechanism and treatment. *Adv Neurol* 1988; 49: 151-176.
- 2.- Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. London: J and A Churchill, 1888: 228-237.
- 3.- Stamey W, Jankovic J. The other Babinski sign in

- hemifacial spasm. *Neurology* 2007; 69 (4): 402-404.
- 4.- Ehni G, Woltman HW. Hemifacial spasm. *Arch Neurol Psychiatry* 1945; 53: 205-211.
  - 5.- Campbell E, Keedy C. Hemifacial spasm: a note on the etiology in two cases. *J Neurosurg* 1947; 4: 342-347.
  - 6.- Barraquer-Bordas L, Bachs A, Modolell A. Hemifacial spasm in the neurological syndrome resulting from a basilar impression with the Arnold-Chiari malformation; disappearance of the spasm after surgery. *Neurochirurgie* 1958 Jul-Sep; 4 (3): 210-221.
  - 7.- Garcia Ruiz PJ, Martínez Castrillo JC, Perez Higuera A. Espasmo hemifacial y arte egipcio. *Neurologia* 2006; 21 (5): 275.
  - 8.- Carod-Artal FJ, Vázquez Cabrera CB. Malformaciones y parálisis faciales en la cerámica de las culturas precolombinas Moche y Lambayeque. *Neurologia* 2006; 21 (6): 297-303.
  - 9.- Perkin GD. Hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 284.
  - 10.- Alvaro LC, Martín del Burgo A. Trastornos neurológicos en la obra narrativa de Benito Pérez Galdós. *Neurologia* 2007; 22 (5): 292-300.
  - 11.- Wang A, Jankovich J. Hemifacial spasms: clinical findings and treatment. *Muscle and Nerve* 1998; 21 (12): 1740-1747.
  - 12.- Wilkins RH. Hemifacial spasm: a review. *Surg Neurol* 1991; 36: 251-277.
  - 13.- Au WL, Tan LC, Tan AK. Hemifacial Spasm in Singapore: clinical characteristics and patients' perceptions. *Ann Acad med Singapore* 2004; 33: 324-328.
  - 14.- Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY. Case-control study of anxiety symptoms in hemifacial spasm. *Mov Disord* 2006; 21 (12): 2145-2149.
  - 15.- Tan EK, Lum SY, Fook-Chong S, Chan LL, Gabriel C, Lim L. Behind the facial twitch: depressive symptoms in hemifacial spasm. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (4): 241-245.
  - 16.- Tan EK, Chan LL. Young onset hemifacial spasm. *Acta Neurol Scand* 2006; 114 (1): 59-62.
  - 17.- Nilsen B, Le KD, Dietrichs E. Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway. *Neurology* 2004; 63 (8): 1532-1533.
  - 18.- Auger RG, Whisnant JP. Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. *Arch Neurol* 1990; 47: 1233-1234.
  - 19.- Colosimo C, Bologna M, Lamberti S, et al. A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm. *Arch Neurol* 2006; 63 (3): 441-444.
  - 20.- Miwa H, Mizuno Y, Kondo T. Familial hemifacial spasm: report of cases and review of literature. *J Neurol Sci* 2002; 193 (2): 97-102.
  - 21.- Micheli F, Scorticati MC, Gatto E, Cersosimo G, Adi J. Familial hemifacial spasm. *Mov Disord* 1994; 9 (3): 330-332.
  - 22.- Defazio G, Martino D, Aniello MS, et al. Influence of age on the association between primary hemifacial spasm and arterial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (7): 979-981.
  - 23.- Chan LL, Lo YL, Lee E, Fook-Chong S, Tan EK. Ventrolateral medullary compression in hypertensive patients with hemifacial spasm. *Neurology* 2005; 65 (9): 1467-1470.
  - 24.- Tan EK, Jankovich J. Bilateral hemifacial spasm: a report of five cases and a literature review. *Mov Disord* 1999; 14: 345-349.
  - 25.- Schulze-Bonhage A, Ferbert A. Electrophysiological recordings in bilateral hemifacial spasm. *J Neurol, Neurosurg, psychiatry* 1998; 408-410.
  - 26.- Llaves- Estévez L, Chacón-Peña J, Martínez Fernández E, Burguera-Hernández JA, Valero C. Espasmo hemifacial bilateral: a propósito de 8 casos. *Rev Neurol* 2002; 35: 401-403.
  - 27.- Felício AC, Godeiro-Junior CD, Borges V, Silva SM, Ferraz HB. Bilateral hemifacial spasm: a serie of 10 cases with literature review *Parkinsonism Relat Disord* 2007. En prensa.
  - 28.- Cushing H. The major trigeminal neuralgias and their surgical treatment based on experience with 332 gasserian operations. *Am J med sci* 1920; 160: 157-184.
  - 29.- Kobata H, Kondo A, Ikawasaki K, Nishioka T. Combined hyperactive dysfunction syndrome of the cranial nerves: Trigeminal neuralgia, hemifacial spasm and glossopharyngeal neuralgia: 11-year experience and review. *Neurosurgery* 1998; 43: 1351-1362.
  - 30.- Boscá-Blasco ME, Burguera-Hernández JA, Roig-Morata S, Martínez-Torres I. Tic doloroso convulsivo y toxina botulínica. *Rev Neurol* 2006; 42 (12): 729-732.
  - 31.- Tan EK, Chan LL, Koh KK. Coexistent blepharospasm and hemifacial spasm: overlapping pathophysiologic mechanism? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Mar; 75 (3): 494-496.
  - 32.- Montaner J, Alvarez-Sabín J, Rovira A, et al. Alteraciones del sistema vertebrobasilar en pacientes con hemiespasmo facial: Hallazgos mediante angio-RM. *Rev Neurol* 1999; 29 (8): 700-703.
  - 33.- Kamiguchi H, Ohira T, Ochiai M, Kawase T. Computed tomographic analysis of hemifacial spasm: narrowing of the posterior fossa as a possible facilitating factor for neurovascular compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62 (5): 532-534.
  - 34.- Gómez-Perales LF, Ortega-Martínez M, Fernández-Portales I, Cabezudo-Artero JM. Espasmo hemifacial como presentación clínica de meningiomas intracraneales. A propósito de 3 casos y

- revisión de la literatura. *Neurocirugía (Astur)* 2005; 16 (1): 21-25.
- 35.- Elgamal EA, Coakham HB. Hemifacial spasm caused by pontine glioma: case report and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2005; 28 (4): 330-332.
  - 36.- Harada A, Takeuchi S, Inenaga C, Koide A, Kawaguchi T, Takahashi H. Hemifacial spasm associated with an ependymal cyst in the cerebellopontine angle. Case report. *J Neurosurg* 2002; 97 (2): 482-485.
  - 37.- Fu KK, Ko A. The treatment with alendronate in hemifacial spasm associated with Paget's disease of bone. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102 (1): 48-51.
  - 38.- Destee A, Bouchez B, Pellegrin P, Warot P. Hemifacial spasm associated with a mixed benign parotid tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48 (2): 189-190.
  - 39.- Asaoka K, Sawamura Y, Tada M, Abe H. Hemifacial spasm caused by a hemangioma at the geniculate ganglion: case report. *Neurosurgery* 1997; 41 (5): 1195-1197.
  - 40.- Sandberg DI, Souweidane MM. Hemifacial spasm caused by a pilocytic astrocytoma of the fourth ventricle. *Pediatr Neurol* 1999; 21 (4): 754-756.
  - 41.- Rapana A, Guida F, Conti C, Rizzo G, Trincia G. Ependymoma of the fourth ventricle presenting with hemifacial spasm. Report of a case. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155 (4): 309-311.
  - 42.- Braca J, Hornyak M, Murali R. Hemifacial spasm in a patient with Marfan syndrome and Chiari I malformation. Case report. *J Neurosurg* 2005; 103 (3): 552-554.
  - 43.- Nagatani T, Inao S, Yoshida J. Hemifacial spasm associated with Marfan's syndrome: a case report. *Neurosurg Rev* 1998; 21 (2-3): 152-154.
  - 44.- Revuelta Gutierrez R, Soto-Hernandez JL, Suas-tegui-Roman R, Ramos-Peek J. Transient hemifacial spasm associated with subarachnoid brainstem cysticercosis: a case report. *Neurosurg Rev* 1998; 21 (2-3): 167-70.
  - 45.- Chacón J, Izquierdo G, Alegre S, Navarro C. Espasmo hemifacial secundario a enfermedad de Lyme. *Rev Neurol* 1995; 23 (120): 454-455.
  - 46.- Miwa H, Yoritaka A, Mizuno Y. Hemifacial spasm in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14 (2): 358-359.
  - 47.- Wang HC, Lu CH, Lee RJ, Yang TM, Hung KS. Post-traumatic hemifacial spasm. *J Clin Neurosci* 2006; 13 (6): 681-683.
  - 48.- Van de Biezenbos JB, Horstink MW, van de Vlas-akker CJ, van Engelen BG, van Eikema Hommes OR, Barkhof F. A case of bilateral alternating hemifacial spasms. *Mov Disord* 1992; 7 (1): 68-70.
  - 49.- Valls-Solé J, Montero J. Movement disorders in patients with peripheral facial palsy. *Mov Disord* 2003; 18 (12): 1424-1435.
  - 50.- Coad JE, Whirtschaffer JD, Haines SJ, Heros RC, Perrone T. Familial hemifacial spasm associated with facial compression of the nerve facial. *J Neurosurg* 1991; 74: 290-296.
  - 51.- Nielsen VK. Pathophysiology of hemifacial spasm: I. Ephaptic transmission and ectopic excitation. *Neurology* 1984; 34 (4): 418-426.
  - 52.- Nielsen VK. Pathophysiology of hemifacial spasm: II. Lateral spread of the supraorbital nerve reflex. *Neurology* 1984; 34 (4): 427-431.
  - 53.- Eekhof JL, Aramideh M, Speelman JD, Devriese PP, Ongerboer De Visser BW. Blink reflexes and lateral spreading in patients with synkinesia after Bell's palsy and in hemifacial spasm. *Eur Neurol* 2000; 43 (3): 141-146.
  - 54.- Ishikawa M, Ohira T, Namiki J, et al. Electrophysiological investigation of hemifacial spasm after microvascular decompression: F waves of the facial muscles, blink reflexes, and abnormal muscle responses. *J Neurosurg* 1997; 86 (4): 654-661.
  - 55.- Moller AR. Interaction between the blink reflex and the abnormal muscle response in patients with hemifacial spasm: results of intraoperative recordings. *J Neurol Sci* 1991; 101 (1): 114-123.
  - 56.- Tan EK, Jankovic J. Psychogenic hemifacial spasm. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13 (3): 380-384.
  - 57.- Linazasoro Cristóbal G. Eficacia y tolerancia de gabapentina en la distonía y el espasmo hemifacial: estudio piloto. *Rev Neurol* 2001; 33 (5): 408-410.
  - 58.- Urban PP. Pregabalin as add-on treatment to botulinum toxin in idiopathic hemifacial spasm. *Neurology* 2006; 66 (11): 1781.
  - 59.- Deleu D. Levetiracetam in the treatment of idiopathic hemifacial spasm. *Neurology* 2004; 62 (11): 2134-2135.
  - 60.- Millán-Guerrero RO, Tene-Pérez E, Trujillo-Hernández B. Levodopa en el espasmo hemifacial: una alternativa terapéutica. *Gac Med Mex* 2000; 136 (6): 565-571.
  - 61.- Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm* 2007. In press.
  - 62.- Kemp LW, Reich SG. Hemifacial Spasm. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6 (3): 175-179.
  - 63.- Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2001; 248 (suppl 1): 21-24.
  - 64.- Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord* 2002; 17 (6): 1288-1293.

- 65.- Pérez Saldaña MT, Parkhutik V, Boscá-Blasco ME, Claramonte B, Burguera JE. Espasmo hemifacial: más de 10 años de tratamiento con toxina botulínica. *Rev Neurol* 2007; 45 (10): 582-586.
- 66.- Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2002; 249 (1): 64-68.
- 67.- Bosca ME, Burguera JA, Roig S, Claramonte B, Parkhutik V. Botulinum toxin treatment in anticoagulated patients. *Eur J Neurol* 13 (Suppl. 2), 77-78.
- 68.- Pérez-Saldaña MT, Boscá ME, López-Poma JC, et al. Dry eye. Síndrome del ojo seco en el tratamiento crónico con toxina botulínica. Póster SEN 2007. *Neurología* 2007; 22(9). En prensa.
- 69.- Trosch RM, Adler CH, Pappert EJ. Botulinum toxin type B (Myobloc(R)) in subjects with hemifacial spasm: Results from an open-label, dose-escalation safety study. *Mov Disord* 2007; 22 (9): 1258-1264.
- 70.- Jost WH, Blumel J, Grafe S. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (XEOMIN) in focal dystonia. *Drugs* 2007; 67 (5): 669-683.
- 71.- Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative techniques and results in 47 patients. *J Neurosurg* 1977; 47 (3): 321-328.
- 72.- Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Shields PT, Larkins MV, Jho HD. Microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1995; 82 (2): 201-210.

# Agenda

## ENERO

- **American Academy of Neurology Winter Conference**  
Ciudad: Miami (USA).  
Fecha: 18-20 enero 2008.  
Más información: <http://www.aan.com/winter08>
- **3rd Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders**  
Ciudad: Delhi (India).  
Fecha: 27-28 enero 2008.  
Más información: <http://www.kenes.com/isbd>

## FEBRERO

- **The Second International Congress on Gait & Mental Function**  
Ciudad: Amsterdam (Holanda).  
Fecha: 1-3 febrero 2008.  
Más información: <http://www.kenes.com/gait>
- **III Curso-Seminario de Neurohistoria: Neurociencia en la Cultura Clásica Helenístico-Romana y en el Renacimiento Italiano**  
Ciudad: Roma, Florencia y Venecia (Italia).  
Fecha: 2-8 febrero 2008.  
Más información: <http://www.sen.es/profesionales/historia.htm>
- **International Symposium on Learning, Memory and Cognitive Function. Mechanisms, Pathology and Therapeutics**  
Ciudad: Valencia (España).  
Fecha: 10-12 febrero 2008.  
Más información: <http://www.fundacioncac.es>
- **Reunión Anual del Consorcio de Neuropsicología Clínica**  
Ciudad: Sevilla (España).  
Fecha: 14-16 febrero 2008.  
Más información: <http://80.24.224.190/neuroinvest/consorcio>

- **4th Annual Update Symposium Series on Clinical Neurology and Neurophysiology**  
Ciudad: Tel Aviv (Israel).  
Fecha: 18-19 febrero 2008.  
Más información: <http://www.neurophysiology-symposium.com>
- **1st European Brain Policy Forum: A Focus on Parkinson's Disease & the European Society**  
Ciudad: Bruselas (Bélgica).  
Fecha: 27-28 febrero 2008.  
Más información: [http://www.kenes.com/ebpf2008/Preliminary\\_scientific\\_program.pdf](http://www.kenes.com/ebpf2008/Preliminary_scientific_program.pdf)

## MARZO

- **VIII Congreso de la Sociedad Española de Neuroraquis**  
Ciudad: Bayona la Real, Pontevedra (España).  
Fecha: 5-7 marzo 2008.  
Más información: <http://www.8neuro-raquisbayona.com/main.htm>
- **ASENT 10th Annual Meeting**  
Ciudad: Arlington (USA).  
Fecha: 6-8 marzo 2008.  
Más información: <http://www.asent.org/meetings/index.shtml>
- **Encuentro Internacional de Neurorehabilitación**  
Ciudad: La Habana (Cuba).  
Fecha: 10-14 marzo 2008.  
Más información: [http://www.sanchattour.com.br/p\\_mar08\\_ev2.html](http://www.sanchattour.com.br/p_mar08_ev2.html)
- **5th Latin-American Congress of Clinical Neurophysiology**  
Ciudad: Varadero (Cuba).  
Fecha: 11-14 marzo 2008.  
Más información: <http://embacu.cubaminrex.cu/Portals/6/5thCongress.doc>
- **National Ataxia Foundation. 51st Annual Membership Meeting "Blazing a trail in research"**  
Ciudad: Las Vegas (USA).  
Fecha: 28-30 marzo 2008.  
Más información: <http://www.ataxia.org>

## **ENVÍO DE MANUSCRITOS**

Se ruega a los autores una observación detenida de las normas de publicación previa a la preparación de los trabajos, a fin de evitar retrasos en la aparición de los artículos.

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Trastornos del Movimiento. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Trastornos del Movimiento.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

## **SECCIONES DE LA REVISTA**

### **REVISIONES:**

Trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

### **ORIGINALES:**

Trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

### **ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS):**

Trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

### **CARTAS AL DIRECTOR:**

Comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

### **OTRAS SECCIONES:**

Crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

**PRESENTACIÓN  
Y ESTRUCTURA  
DE LOS TRABAJOS**

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

**ESTRUCTURA:**

El trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

**PRIMERA PÁGINA:**

En la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Nombre completo - sin abreviaturas- y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Nombre del autor y dirección para correspondencia.
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

**RESUMEN CON PALABRAS CLAVE:**

Se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

**BIBLIOGRAFÍA:**

Las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icm-je.org>

**ILUSTRACIONES:**

Se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

**ILUSTRACIONES DIGITALES:**

Si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Neupro® 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h Parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 2 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 10 cm<sup>2</sup> contiene 4,5 mg de rotigotina. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 4 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 20 cm<sup>2</sup> contiene 9,0 mg de rotigotina. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 6 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 30 cm<sup>2</sup> contiene 13,5 mg de rotigotina. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 8 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 40 cm<sup>2</sup> contiene 18,0 mg de rotigotina. Para la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Parche transdérmico. Parche fino de tipo matriz con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cobertora es de color tostado y lleva impreso Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h u 8 mg/24 h. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir, sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones "on-off"). **Posología y forma de administración.** Neupro se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días y se debe sobre la piel durante 24 horas, para ser sustituido después por otro nuevo en otro lugar de aplicación diferente. Si el paciente se olvida de aplicarse el parche a su hora habitual, o si se desprende el parche, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día. **Posología.** Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas iniciales:** La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg/24 h, con incrementos semanales de 2 mg/24 h, pudiéndose alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 h. La dosis de 4 mg/24 h puede ser efectiva en algunos pacientes. En la mayoría de los casos la dosis efectiva se alcanza en 3 ó 4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente. La dosis máxima es de 8 mg/24 h. **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones:** La administración debe comenzar con una dosis única diaria de 4 mg/24 h y después aumentarse en incrementos semanales de 2 mg/24 h hasta una dosis efectiva no superior a la dosis máxima de 16 mg/24 h. Una dosis de 4 mg/24 h ó 6 mg/24 h puede ser eficaz en algunos pacientes. Para la mayoría de los pacientes, la dosis efectiva se alcanza de 3 a 7 semanas, con dosis de 8 mg/24 h hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h. En el caso de dosis mayores de 8 mg/24 h pueden usarse varios parches para alcanzar la dosis final, por ejemplo, se puede alcanzar la dosis de 10 mg/24 h combinando un parche de 6 mg/24 h y otro de 4 mg/24 h. El envase de inicio del tratamiento de Neupro contiene 4 envases diferentes (uno de cada concentración), cada uno con 7 parches, para las primeras cuatro semanas de tratamiento. En algunos casos no es necesario seguir todos los pasos siguientes, dependiendo de la respuesta del paciente, o pueden ser necesarias dosis mayores después de la semana 4, que no están incluidas en este envase. En el primer día de tratamiento el paciente comienza con Neupro 2 mg/24 h. Durante la segunda semana utiliza Neupro 4 mg/24 h. Durante la tercera semana utiliza Neupro 6 mg/24 h y durante la cuarta semana utiliza Neupro 8 mg/24 h. Los envases se presentan marcados con "Semana 1 (2, 3 ó 4)". **Insuficiencia hepática y renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada ni en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso cuando precisa diálisis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Niños y adolescentes:** Neupro no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Interrupción del tratamiento.** El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Forma de administración.** El parche debe aplicarse sobre la piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, la zona del estómago, muslo, cadera, costado, hombro o parte superior del brazo. Se debe evitar la aplicación en la misma zona antes de 14 días. Neupro no debe aplicarse sobre piel enrojecida, irritada o dañada (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Uso y manipulación:** Cada parche se presenta envasado en un sobre y debe aplicarse directamente después de abrirlo. Se debe retirar la mitad de la cubierta protectora y aplicar el lado adherente sobre la piel, presionando firmemente. A continuación, se dobla el parche y se retira la segunda parte de la cubierta protectora, evitando tocar el lado adherente del parche. Después, se presionará firmemente el parche sobre la piel con la palma de la mano durante unos 20-30 segundos, para que se adhiera bien. Si el parche se desprende, aplique un parche nuevo para el resto del período de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Si un paciente no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales. La capa de acondicionamiento de Neupro contiene aluminio, por lo que se debe retirar el parche de Neupro para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión. Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito síncope asociados a Neupro, aunque con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se recomienda vigilar la presión arterial, en especial al comienzo del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico. El tratamiento con Neupro se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño, en particular en pacientes con enfermedad de Parkinson. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debería reevaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En este caso, se podría planificar disminuir la dosis o terminar el tratamiento. Asimismo, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo Neupro se han descrito juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad. Aunque no en el tratamiento con Neupro, tras la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se han descrito síntomas indicativos de un síndrome neuroleptico maligno. Por lo tanto, se recomienda ir disminuyendo gradualmente el tratamiento (ver sección "Posología y forma de administración"). Se ha descrito la aparición de alucinaciones, por lo que los pacientes deben ser informados al respecto. **Complicaciones fibróticas:** En algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe la administración del fármaco, la resolución no siempre es completa. Si bien parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolina de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también los produzcan. No se debe administrar neurolepticos o antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se recomienda la monitorización oftalmológica a intervalos periódicos o si aparecen problemas de visión. No debe aplicarse calor externo (luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente) en la zona del parche. Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, habitualmente leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación cada día (p. ej., desde el lado derecho al izquierdo y desde la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar usar la misma zona antes de 14 días. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de algunos días o que sean persistentes, si aumenta su intensidad o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al sistema transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que cure la piel. La exposición podría provocar cambios de coloración cutánea. Se debe interrumpir el uso de Neupro si se observa una reacción cutánea generalizada (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito) asociada al uso de este medicamento. Se aconseja precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede disminuir el aclaramiento de rotigotina. No se ha investigado el uso de Neupro en este grupo de pacientes. En caso de empeoramiento de la insuficiencia hepática se debe disminuir la dosis. Durante el empeoramiento agudo de la función renal también se puede producir una acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina (ver sección "Posología y forma de administración"). La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina. En estudios clínicos, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el período de observación de hasta 36 meses. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolepticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoclopramida disminuyen la eficacia de Neupro, por lo que debería evitarse su administración simultánea. Debido a los posibles efectos aditivos, se deben tomar precauciones durante el tratamiento con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepressivos) o al tomar alcohol junto a rotigotina. No se ha investigado la administración simultánea de principios activos inductores enzimáticos (como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hipérico). La administración simultánea de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina no afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La administración de Neupro puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una discinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos. **Embarazo y lactancia.** No hay datos suficientes en relación con la administración de Neupro a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratogénicos en ratas y conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas a dosis tóxicas en la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Rotigotina no se debe usar durante el embarazo. Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera la inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la ausencia de datos en el ser humano, se debe interrumpir la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver también las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Reacciones adversas.** A partir del análisis de los estudios clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1083 pacientes tratados con Neupro y 508 tratados con placebo, se calculó que el 73,0% de los pacientes tratados con Neupro y el 56,3% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias aunque continúe el tratamiento. Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro parche transdérmico son náuseas, mareos, sopor y reacciones en el lugar de aplicación. En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como está indicado en las instrucciones incluidas en el RCPy en el prospecto del envase, el 35,7% de los 830 pacientes que usaron Neupro parche transdérmico presentó reacciones en el lugar de aplicación, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación, y en sólo el 4,3% de todos los casos se tuvo que interrumpir el tratamiento con Neupro. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. A continuación se incluyen las reacciones adversas de todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las reacciones adversas se presentan por órganos y sistemas según MedDRA y las frecuencias se definen como: muy frecuentes:  $\geq 1/10$ , frecuentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ , poco frecuentes:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ . **Trastornos del sistema inmunológico.** Poco frecuente: hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Poco frecuentes: anorexia, pérdida del apetito. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: trastornos de la percepción (alucinaciones), alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, ilusiones) estado confusional, sueños anormales, insomnio. Poco frecuentes: crisis de sueño, trastorno psicótico (incluyendo psicosis paranoide), trastornos compulsivos (incluyendo el juego patológico, actos compulsivos), aumento de la libido (incluyendo hipersexualidad), ansiedad, trastorno del sueño, pesadillas, desorientación. **Trastornos del sistema nervioso.** Muy frecuentes: somnolencia, mareos. Frecuentes: discinesia, mareos posturales, cefalea. Poco frecuentes: síncope, síncope vasovagal, distonia, hipersomnia, letargo, trastorno de la atención, pérdida de memoria, parresia, disgeusia, trastorno del equilibrio, temblor. Raras: convulsiones, pérdida de conciencia. **Trastornos oculares** (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Poco frecuentes: trastornos visuales, fotopsia, visión borrosa. **Trastornos del oído y del laberinto.** Poco frecuentes: vértigo (incluyendo posicional). **Trastornos cardíacos.** Poco frecuentes: fibrilación auricular, aumento de la frecuencia cardíaca, palpaciones. Raras: taquicardia supraventricular. **Trastornos vasculares.** Frecuentes: hipotensión ortostática (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Poco frecuentes: hipertensión, hipotensión. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Poco frecuentes: tos, hipo, disnea. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca. Poco frecuentes: dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal alto), molestias gástricas. **Trastornos hepatobiliares.** Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas (GGT, GPT y GOT). Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Frecuentes: exantema (incluyendo exantema alérgico, exantema macular, erupción) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo") eritema, prurito, hiperhidrosis. Poco frecuentes: prurito generalizado, dermatitis de contacto, irritación cutánea. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Poco frecuente: tumefacción articular. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Poco frecuente: disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Muy frecuentes: reacciones en el lugar de aplicación (incluyendo eritema, prurito, irritación, sensación de quemazón, dermatitis), inflamación, pápulas, vesículas, ampollas, dolor, hipersensibilidad) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Frecuentes: edema periférico, problemas de astenia (incluyendo cansancio), astenia, malestar, desenso de peso. Poco frecuentes: anomalías de la marcha, sensación de anomalidad, aumento de peso. **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.** Frecuentes: caídas. \* En estudios controlados con placebo combinados estas reacciones adversas han sido al menos un 1% muy frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. \* Término de alto nivel. El uso de Neupro se ha asociado a somnolencia, incluyendo somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio súbito de sueño. En casos aislados, el "inicio súbito del sueño" se produjo mientras se conducía un vehículo, provocándose accidentes de tráfico. Ver también secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas". En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo Neupro se han descrito signos de juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad, generalmente reversible tras una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. **Sobredosis.** Las reacciones adversas más probables serían las relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, como náuseas, vómitos, hipotensión, movimientos involuntarios, alucinaciones, confusión, convulsiones y otros signos de estimulación dopaminérgica central. No hay antídoto conocido para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha sobredosis, se deben retirar inmediatamente los parches del paciente, después de lo cual disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver sección "Posología y forma de administración". Se debe vigilar estrechamente la frecuencia y el ritmo cardíacos y la presión arterial. Como la rotigotina se une a proteínas en más del 90%, la diálisis no parece ser útil. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte general para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** **Capa cobertora:** Lámina de poliéster, siliconizada, aluminizada y coloreada con una capa de pigmento (dióxido de titanio (E171), pigmento amarillo 95 y pigmento rojo 166) e impresa (pigmento rojo 144, pigmento amarillo 95 y pigmento negro 7). **Matriz autoadhesiva:** Poli (dimetilsiloxano, trimetilsililo silicato) copolimerizado, Povidona K90, Metabisulfito sódico (E223), Palmitato de ascorbilo (E304) y DL-E-tocoferol (E307). **Recubrimiento protector:** Lámina de poliéster transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original. **Naturaleza y contenido del envase.** Sobre rasgable en un embalaje: Un lado está compuesto por un copolímero de etileno (capa más interna), una lámina de aluminio, una película de polietileno de baja densidad y papel; el otro lado está compuesto por polietileno (capa más interna), aluminio, copolímero de etileno y papel. El embalaje contiene 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ó 100 parches transdérmicos sellados individualmente en sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. El envase de inicio del tratamiento contiene 28 parches transdérmicos en 4 embalajes, cada uno de ellos con 7 parches de 2 mg, 4 mg, 6 mg u 8 mg, sellados en sobres individuales. **Precauciones especiales de eliminación.** Una vez utilizado, el parche aún contiene principio activo. Después de retirarlo se debe plegar por la mitad, con los lados adhesivos hacia dentro de forma que la capa de la matriz no quede expuesta, introduciéndolo en el sobre original y después desechándolo o fuera del alcance de los niños. La eliminación de los parches, tanto los utilizados como los no utilizados, se establecerá de acuerdo con las normativas locales o serán devueltos a la empresa. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** SCHWARZ PHARMA Ltd, Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** DE EU/1/05/331/001 a EU/1/05/331/037. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 15/02/2006. **P.V.P. IVA.** Neupro 2 mg/24 h, 7 parches: 40,21 €; Neupro 4 mg/24 h, 28 parches: 105,19 €; Neupro 6 mg/24 h, 28 parches: 136,74 €; Neupro 8 mg/24 h, 28 parches: 158,81 €; Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches: 128,87 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Neupro 4 mg/24 h, 6 mg/24 h y 8 mg/24 h, 28 parches, y Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches, incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida del beneficiario. Neupro 2 mg/24 h, 7 parches, no incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO** Enero 2007 (rev03).

**Bibliografía:** 1.- Ficha técnica de Neupro. 2.- Olivier Rascol, MD, PhD. Administración transdérmica de fármacos Dopaminérgicos. Neurology 2005;65 (Suppl 1): S1-S2. 3.- Ronald F.Pfeiffer, MD. Una nueva tecnología prometedora para la enfermedad de Parkinson. Neurology 2005;65 (Suppl 1): S6-S10. 4.- Braun M et al.; "Steady-state Pharmacokinetics of Rotigotine in patients with Early-Stage Parkinson's Disease"; 9th Congress of the European Federation of neurological Societies, Athens, Greece, September 17-20 (2005).



## Neupro® el primer y único parche transdérmico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

- Indicado en monoterapia en Parkinson Inicial <sup>(1)</sup>
- Indicado en combinación con Levodopa en Parkinson Avanzado <sup>(1)</sup>
- Proporciona estimulación dopaminérgica continua durante 24 h. <sup>(2)</sup>
- Niveles plasmáticos constantes y predecibles sin picos ni valles <sup>(3,4)</sup>
- Aplicación única diaria <sup>(1)</sup>

 **Neupro®**  
rotigotina parche transdérmico

El parche del Parkinson

EMPRESA  
COLABORADORA CON:



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE NEUROLOGÍA

Patrocinador de los proyectos ELEP  
y VIP del Consorcio Parkinson.



**SCHWARZ**  
PHARMA