

# Neurobiología del síndrome de Tourette

J.O. Cornelio-Nieto

## NEUROBIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE TOURETTE

**Resumen.** Introducción. El síndrome de Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico, hereditario, que se manifiesta por tics motores crónicos múltiples y tics verbales. Las alteraciones neurobiológicas que al parecer explican la sintomatología que genera los tics en estos pacientes abarcan afecciones a tres niveles. Desarrollo. Estos niveles serían: alteración en el circuito corticoestriado talamocortical, disfunción dopaminérgica que ocasiona una hiperactividad de este neurotransmisor que genera tics, y probablemente una alteración inmunológica desencadenada por infección del estreptococo beta hemolítico del grupo A que origina autoanticuerpos frente a sistemas neuronales específicos, que, sin embargo, precisa más estudios. Conclusión. El objetivo de este artículo será revisar los mecanismos fisiopatogénicos de la neurobiología del síndrome de Tourette. [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S21-3]

**Palabras clave.** Dopamina. Estreptococo. Inmunología. Neurobiología. Síndrome. Tourette.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Tourette (ST) es un trastorno neuropsiquiátrico, hereditario, que se inicia comúnmente en la niñez y que se caracteriza por un curso fluctuante de tics motores crónicos múltiples y tics verbales [1].

A pesar de que la etiología del síndrome aún permanece indefinida, estudios neuroanatómicos y neurofisiológicos parecen sugerir una afectación de los circuitos corticoestriado-talamocorticales (CETC). Asimismo, se ha determinado que los neurotransmisores de los circuitos CETC son el factor patológico primario en la génesis de la sintomatología [1].

Sin embargo, aunque el ST se considera como un trastorno hereditario, se ha sugerido que en la fisiopatología de los tics puede haber un componente autoinmune tras infección, debido a que se observó un incremento en la incidencia de tics motores tras un brote de faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A en Rhode Island [2]. Se han definido las características de los trastornos neuropsiquiátricos pediátricos asociados a infecciones estreptocócicas (PANDAS), y existe la hipótesis de que son el resultado de unas alteraciones autoinmunes 'disparadas' por la similitud molecular entre los antígenos de superficie del estreptococo beta hemolítico del grupo A y los antígenos neuronales [3].

En este artículo se realizará una revisión breve de la neurobiología del ST. Se hará énfasis fundamentalmente en los circuitos neuroanatómicos que se asocian al ST, la evidencia que soporta la afectación del sistema dopaminérgico, así como la probable participación de la autoinmunidad en la expresión de los tics.

### NEUROANATOMÍA DEL SÍNDROME DE TOURETTE

#### Vías corticoestriadas

En el primate, se han descrito cinco circuitos distintos, pero integrados de forma paralela conectando la corteza cerebral con el estriado [4,5]:

- Circuito motor (origen potencial de los tics motores), que se inicia en la corteza motora suplementaria y se proyecta al putamen en una distribución somatotópica.
- Circuito oculomotor (origen potencial de los tics oculares), que conecta los campos oculares frontales con la región central del núcleo caudado.
- Circuito prefrontal dorsolateral (cognitivo, déficit atencionales), que conecta las áreas 9 y 10 de Brodmann con la parte dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado, y que parece estar involucrado con funciones ejecutivas y el planeamiento motor.
- Circuito orbitofrontal lateral originado en la corteza prefrontal inferolateral y que se proyecta al caudado ventromedial. Su lesión se asocia con la expresión de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), cambios de personalidad, desinhibición, irritabilidad y manía.
- Circuito cingulado anterior (límbico) alrededor del giro cingulado anterior y que se proyecta al estriado ventral (tubérculo olfatorio, núcleo *accumbens* y región ventromedial del caudado y el putamen), que recibe conexiones adicionales de la amígdala, hipocampo y corteza endorrinal y piririnal. Existe una asociación entre este circuito y el mutismo, la apatía y el TOC.

#### Estriado

El estriado está considerado como el sitio de mayor importancia en la fisiopatología del ST. Las neuronas estriadales se subdividen en dos tipos: neuronas de proyección (también llamadas neuronas con espinas de tamaño medio, denominadas así por su tamaño y por la presencia de numerosas espinas dendríticas) y neuronas sin espinas.

Las neuronas de proyección utilizan el neurotransmisor inhibitorio ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) como su principal neurotransmisor. Sin embargo, algunos subtipos de estas neuronas también coexpresan péptidos neuroactivos semejantes a la sustancia P, dinorfinas y encefalinas. Las neuronas sin espinas también se subdividen en poblaciones neuronales: neuronas sin espinas grandes colinérgicas, neuronas gabérgicas sin espinas de tamaño medio que expresan parvalbúmina, neuronas sin espinas de tamaño medio que expresan somatostatina, neuropéptido Y, la enzima nicotinamida adenina-dinucleótido fosfatasa u óxido nítrico sintetasa neuronal, así como un subtipo de neuronas sin espinas de tamaño medio que expresan calretinina [6].

Aceptado: 16.01.08.

Departamento de Neurología Pediátrica. Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón. Villahermosa, Tabasco, México.

Correspondencia: Dr. José Ovidio Cornelio Nieto. Departamento de Neurología Pediátrica. Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón. Avda. Gregorio Méndez, 2832. Colonia Atasta de Serra. CP 86100. Villahermosa, Tabasco, México. Fax: (993) 3-51-10-78. E-mail: drovidio1959@yahoo.com.mx

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

### Vías estriadoalámicas

Las proyecciones estriadoalámicas se diferencian en directas e indirectas. Las proyecciones estriadales directas combinan territorios de la parte interna del globo pálido y la sustancia negra *pars reticulata*, mientras que las proyecciones estriadales indirectas lo hacen de la parte externa del globo pálido. Ambas son inhibitorias y están mediadas por GABA y péptidos neuroactivos. En la vía indirecta, el globo pálido externo proyecta fibras inhibitorias al núcleo subtalámico, que, a su vez, conecta la parte interna del globo pálido y la sustancia negra *pars reticulata* por vía de las fibras glutamérgicas excitadoras. La integración de la vía directa con conexiones inhibitorias y la vía indirecta con conexiones excitadoras ocurre en el globo pálido interno y la sustancia negra *pars reticulata*, que, a su vez, proyecta al tálamo a través de las fibras inhibitorias GABA. Las vías de salida están somatotópicamente organizadas, con la cabeza y los ojos representados en la sustancia negra *pars reticulata*, y el resto del cuerpo, en la parte interna del globo pálido.

Estas dos vías generalmente están asociadas con la facilitación (directa) o supresión (indirecta) de las vías de salida talámicas que influyen en los movimientos y procesos cognitivos. Se cree que la desinhibición de las neuronas en el tálamo origina hiperexcitabilidad en las áreas motoras corticales y, posiblemente, en la liberación de tics.

### Vías talamocorticales y talamoestriadas

La reducción de los tics con la estimulación cerebral profunda del complejo centromediano-parafascicular del tálamo y la parte interna del globo pálido llevó a los investigadores a resaltar la importancia del sistema talamoestriado. La posible participación de estas estructuras en la génesis de los tics se explica, en parte, por la reaparición exclusiva de tics motores derechos después de la remoción de un estimulador del globo pálido externo del lado izquierdo [7].

### Localización de la alteración primaria en el síndrome de Tourette

A pesar de que la evidencia parece sugerir que los componentes del circuito CETC están afectados en la expresión de los tics, la identificación de la anomalía primaria es motivo de investigación. La asociación entre la disfunción de los ganglios basales y los trastornos del movimiento en otros trastornos, así como los numerosos estudios de neuroimagen [8-14], hace que muchos investigadores enfatizan el componente estriado. Existe una hipótesis que refiere una anomalía en el compartimento estriado a la altura de la organización estriado-matriz; esta hipótesis está fundamentada en estudios anatómicos, fisiológicos y lesionales [15,16], la respuesta clínica a receptores agonistas dopaminérgicos [17] y la asociación de estereotipias con variaciones en la inducibilidad de genes de inmediatez temprana para la familia Fos/Fra de factores de transcripción dentro del estriado y la matriz [18]. Otros investigadores se han centrado en el estriado ventral por su papel en el aprendizaje secuencial y la formación del hábito [19]. Estudios de tomografía por emisión de positrones con C-racloprida [6] y anfetamina también han demostrado un incremento en la liberación de dopamina en el estriado ventral de sujetos con ST comparado con controles.

No obstante, otros investigadores parecen sugerir una disfunción cortical en el ST. Los niños con ST presentan una

disfunción ejecutiva [20], y además se ha observado un aumento del tamaño de la región prefrontal dorsolateral en imágenes de resonancia magnética volumétrica [21], un incremento de la sustancia blanca en el lóbulo frontal derecho [22] y alteraciones en el tamaño del cuerpo calloso [23]. Estudios de resonancia magnética funcional indican que la supresión de los tics está relacionada con la corteza prefrontal [24]. Los estudios de tomografía por emisión de positrones revelan una correlación entre el tic y la actividad de la corteza cerebral [12]. La estimulación magnética transcranial demuestra una prominente actividad relacionada con el tic en el área motora primaria y el área de Broca [25].

### ALTERACIONES DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Tanto en los hábitos como con las estereotipias, las vías dopaminérgicas ascendentes probablemente desempeñan un papel en la consolidación y la acción de los tics. La evidencia de una neurotransmisión dopaminérgica anormal en el ST se infiere de dos observaciones clínicas:

- El bloqueo de los receptores de dopamina por fármacos neurolepticos y antipsicóticos atípicos suprime los tics en una gran mayoría de los pacientes. Además, fármacos que favorecen la liberación de dopamina precipitan o exacerbaban los tics [1]. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con ST liberan más dopamina en respuesta a las anfetaminas comparados con sujetos controles normales en las sinapsis dopaminérgicas [1].
- La importancia de la dopamina en el ST está fundamentada en la imagen cerebral con el empleo de la tomografía computarizada por emisión de fotón único. En una revisión se informó de un incremento de los niveles de inervación dopaminérgica en el estriado de sujetos con ST comparados con controles [26].

La hiperactividad dopaminérgica parece ser, entonces, un factor importante en la fisiopatología de los tics en el ST.

### NEUROINMUNOLOGÍA Y TICS

En 1988 se propuso que un subgrupo de niños con tics o TOC, o ambos a la vez, tenían síntomas que se asociaron a infección por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A [3]. El problema recibió el nombre de PANDAS y los criterios diagnósticos esenciales incluyeron el inicio en edad prepuberal, la presencia de TOC y tics, el inicio súbito de síntomas, con exacerbaciones y remisiones, asociado con infección por estreptococo beta-hemolítico del grupo A, junto con anomalías neurológicas que incluían hiperactividad y movimientos coreiformes.

Basado en el modelo propuesto para la corea de Sydenham, se determinó que la patología de fondo en el PANDAS podría tener relación con un mecanismo autoinmune con imitación molecular. Anticuerpos producidos frente al estreptococo beta-hemolítico del grupo A reaccionan de forma cruzada con el tejido neuronal en regiones neuronales específicas, lo cual origina tics, síntomas conductuales, o ambos. Aunque la existencia de esta entidad es motivo de controversia [1], se reconoce, sin embargo, que la confirmación del concepto de un trastorno que dé origen a tics o un TOC de naturaleza autoinmune postinfecciosa con implicaciones neurológicas, epidemiológicas y de tratamiento, requiere de más estudios en esta área.

## CONCLUSIÓN

Existe, al parecer, una fuerte evidencia que indica que una alteración en los circuitos CETC, en los ganglios basales y la hiperactividad dopaminérgica constituyen los factores neurobiológicos que producen los tics en el ST. No obstante, aunque se

ha sugerido que la infección por el estreptococo betahemolítico del grupo A puede ser un importante precursor para el inicio o la exacerbación de los tics, resulta preciso continuar investigando la participación de los mecanismos autoinmunes en el ST [1].

## BIBLIOGRAFÍA

- Harris K, Singer H. Tics disorders: neural circuits, neurochemistry, and neuroimmunology. *J Child Neurol* 2006; 21: 678-89.
- Kiessling LS. Tic disorders associated with evidence of invasive group A beta hemolytic streptococcal disease. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 48.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264-71.
- Tekin S, Lummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002; 53: 647-54.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
- Cicchetti F, Prensa L, Wu Y, Parent A. Chemical anatomy of striatal interneurons in normal individual and in patients with Huntington's disease. *Brain Res Rev* 2000; 34: 80-101.
- Gallagher LL, Farell PC, Montgomery EB Jr. Hemi tics and deep brain stimulation. *Neurology* 2006; 66: E12.
- Riddle MA, Rasmussen AM, Woods SW. SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 1992; 58: 207-11.
- Jeffries KJ, Schooler C, Schoenbach C, Herscovitch P, Chase TN. The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: and FDG PET study III: functional coupling of regional cerebral metabolic rates. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 92-104.
- Singer HS, Reiss AL, Brown JE. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology* 1993; 43: 950-6.
- Moriarty J, Varma AR, Stevens JA, Fish M, Trimble MR, Robertson MM. Volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1997; 49: 410-5.
- Stern E, Silbers Weig DA, Chee KY, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, et al. Functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 741-8.
- Peterson BS, Thomas P, Kane MJ. Basal ganglia volume in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 415-24.
- Bloch MH, Leckman JF, Zhu H. Caudate volume in childhood predict symptom severity in adult with Tourette syndrome. *Neurology* 2005; 65: 1253-8.
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 381-425.
- Mink JW, Thach WT. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3: 950-7.
- Gilbert DL, Dure L, Sethuraman G. Tic reduction with pergolide in a randomized controlled trial in children. *Neurology* 2003; 60: 606-11.
- Canales JJ, Graybiel AM. Patterns of gene expression and behavior induced by chronic dopamine treatments. *Ann Neurol* 2004; 47 (Suppl 1): S53-9.
- Seymour B, O'Doherty JP, Dayan P, Koltzenburg M, Jones AK, Dolan RJ, et al. Temporal difference models describe higher-order learning in humans. *Nature* 2004; 429: 664-7.
- Schuerholz LJ, Singer HS, Denckla MB. Gender study of neuropsychological and neuromotor function in children with Tourette syndrome with and without attention-deficit hyper-activity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13: 277-82.
- Peterson BS, Staib I, Scahill I. Regional brain and ventricular volume in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 427-40.
- Fredericksen KA, Cutting LE, Kates WR. Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome. *Neurology* 2002; 58: 85-9.
- Baumgardner TL, Singer HS, Denckla MB. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996; 47: 477-82.
- Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 326-33.
- Moll GH, Wischer S, Heinrich H. Deficient motor control in children with tic disorder: Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1999; 272: 37-40.
- Swain JE, Scahill L, Lombroso PJ, King RA, Leckman JF. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 947-68.

## THE NEUROBIOLOGY OF TOURETTE SYNDROME

**Summary.** Introduction. *Tourette syndrome is a hereditary neuropsychiatric disorder that manifests as multiple chronic motor tics and verbal tics. The neurobiological disorders that seem to account for the symptoms that generate tics in these patients include alterations at three levels.* Development. *These levels are as follows: alterations in the thalamocortical corticostriatal pathway; dopaminergic dysfunction that leads to hyperactivity of this neurotransmitter, which generates tics; and probably an immunological alteration triggered by infection by group A beta-haemolytic streptococcus that creates autoantibodies to combat specific neuronal systems; nevertheless, further study is required in this area.* Conclusions. *The aim of this paper was to review the pathophysiological mechanisms underlying the neurobiology of Tourette syndrome.* [REV NEUROL 2008; 46 (Supl 1): S21-3]

**Key words.** Dopamine. Immunology. Neurobiology. Streptococcus. Syndrome. Tourette.