

Pilar Del Valle-López¹
M^a Teresa Cañas-Cañas¹
Silvia Cámara-Barrio²

Síntomas psiquiátricos en una enferma de corea-acantocitosis

¹Psiquiatra del Complejo Asistencial de Palencia

²P.I.R.
Psicología del Complejo Asistencial de Palencia

La corea-acantocitosis es un raro trastorno neurodegenerativo de curso lentamente progresivo, caracterizado por movimientos involuntarios semejantes a la corea de Huntington, deterioro cognitivo, cambios en la conducta, crisis convulsivas y polineuropatía.

Pertenece al grupo de las neuroacantocitosis, enfermedades genéticamente definidas, en las que se asocia la degeneración progresiva de los ganglios de la base y la presencia de acantocitos en sangre periférica.

La forma de inicio es heterogénea pudiendo ser los síntomas psiquiátricos su primera manifestación.

Caso clínico: mujer de 48 años que comenzó con crisis convulsivas a los 35 años y aparición posterior de cambios de conducta y afectivos que motivaron la consulta en salud mental. Presentaba alteración en la marcha, torpeza motora, inestabilidad emocional e impulsividad y fue diagnosticada de cambio de personalidad debido a enfermedad médica, aunque los primeros estudios neurológicos resultaron negativos.

La evolución posterior con aparición de movimientos coreicos, atrofia del núcleo estriado en RMN y detección de acantocitos en sangre periférica posibilitaron el diagnóstico.

Se discute el papel de los ganglios basales en las manifestaciones psiquiátricas y la fisiopatología de la enfermedad.

Palabras clave: Corea-acantocitosis, Neuroacantocitosis, Síntomas psiquiátricos, Coreina, Ganglios basales

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(2):133-6

Psychiatric symptoms in a woman with chorea-acanthocytosis

Chorea-acanthocytosis is an uncommon neurodegenerative disorder, usually with a low rate of progression. It is characterized by Huntington disease-like involuntary movements, cognitive decline, behavioral changes, seizures and polyneuropathy.

Chorea-acanthocytosis belongs to the group of neuroacanthocytosis syndromes, a group of genetically defined diseases associated with progressive degeneration of the basal ganglia and peripheral red blood cell acanthocytes.

The onset of the disease is variable in its manifestations and psychiatric symptoms may dominate the clinical picture.

Case report: A 48-year-old woman with a history of seizures since age 35 developed behavioral and affective changes that led to her referral to our mental health unit. She had an unsteady gait, motor clumsiness, emotional instability and impulsivity. Personality changes related with medical illness were diagnosed despite a normal neurological survey.

Subsequent development of choreic involuntary movements, evidence of striatal atrophy on MRI and detection of acanthocytes in a peripheral blood smear allowed diagnosis.

The role of the basal ganglia in psychiatric manifestations and the pathophysiology of chorea-acanthocytosis are discussed.

Key words: Chorea-acanthocytosis, Neuroacanthocytosis, Psychiatric symptoms, Chorein, Basal ganglia

Correspondencia:
Pilar del Valle López
Complejo Asistencial de Palencia
Avenida de San Telmo s/n
34004 Palencia
Correo electrónico: pilardelvallelopez@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La corea-acantocitosis es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva¹, edad media de inicio de 35 años y reducción de la expectativa de vida².

Causada por mutaciones en el gen VPS1.3 A codificador de coreína, proteína involucrada en la estructura de membrana, en el sistema de transporte intracelular^{3,4} y posiblemente en la liberación de dopamina de sus vesículas neuronales⁵.

Pertenece a las neuroacantocitosis, síndromes excepcionalmente raros, con prevalencia entre 1 y 5 casos/1.000.000 habitantes para cada trastorno⁴. Comprenden cuatro condiciones diferentes: corea-acantocitosis (CHAC) y síndrome de McLeod, con similitudes clínicas: movimientos coreicos semejantes a la enfermedad de Huntington¹, deterioro cognitivo, manifestaciones psiquiátricas y afectación neuropática y miopática; y otros dos trastornos, Huntington like-2 y la neurodegeneración asociada a la panhotenatokinasa (PKAN), sin afectación neuromuscular, ni crisis convulsivas.

La ausencia en la membrana eritrocitaria de los antígenos Kell y la presencia de miocardiopatía diferencian el síndrome de McLeod de la CHAC^{6,7}.

CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años con crisis convulsivas parciales secundariamente generalizadas desde los 35 años, remitida a salud mental a los 45 por inestabilidad emocional y alteraciones de la conducta.

La paciente sin conciencia de trastorno se quejaba de olvidos frecuentes y torpeza motora.

Presentaba ligera desinhibición, pérdida de distancias sin aceleración del curso del pensamiento o verborrea, dificultades para centrar su atención, discurso ocasionalmente inconexo, hiperactividad motora con tendencia a manipular los objetos a su alcance, fluctuación emocional con expresiones de tristeza, incluso verbalización de pensamientos sobre la muerte: "no me importaría morirme" y momentos de risa inapropiada. Abandono del autocuidado y errores de juicio.

Sus movimientos eran groseros y a veces descontrolados, marcha bizarra y refería caídas frecuentes.

Consideramos los problemas emocionales y de conducta como Cambio de personalidad debido a enfermedad médica, en este caso la epilepsia, y añadimos a su tratamiento habitual con ácido valproico, dosis bajas de quetiapina y clonazepam. La paciente no presentó problemas de tolerancia, mejoró la inestabilidad emocional y la intranquilidad pero persistieron las dificultades de atención, los errores de juicio y las alteraciones motoras.

Solicitamos una RMN que se informó sin hallazgos significativos y una valoración neurológica en la que se catalogaron los síntomas de la paciente como "funcionales".

La paciente siguió revisiones en nuestra consulta durante cuatro años con una situación clínica similar y sin modificaciones terapéuticas, aunque fue necesitando mayor supervisión por las dificultades en su automanejo: piso tutelado, domicilio familiar y unidad de rehabilitación psiquiátrica. Desde allí ante el aumento de las caídas y las alteraciones motoras, se solicitó una nueva valoración neurológica, apreciando en esta ocasión la presencia de corea, balismos y tics (sobre todo faciales y algunos fonatorios), marcha ocasionalmente atáxica, disartria y dificultades en la deglución.

Se realizó una nueva RMN cerebral que detectó atrofia bilateral y simétrica del núcleo estriado (Figura 1).

Correlacionando los datos clínicos y la ausencia de antecedentes familiares se descartó la enfermedad de Huntington y, con la determinación de cobre, la de Wilson.

El estudio neurofisiológico halló un patrón mixto miopático agudo-neurógeno crónico.

En la bioquímica destacaban una CPK por encima de 1.400 U/L mantenida en diferentes determinaciones y discreta elevación de AST, ALT y LDH.

La presencia de acantocitos en sangre periférica fue definitiva para el diagnóstico de neuroacantocitosis.

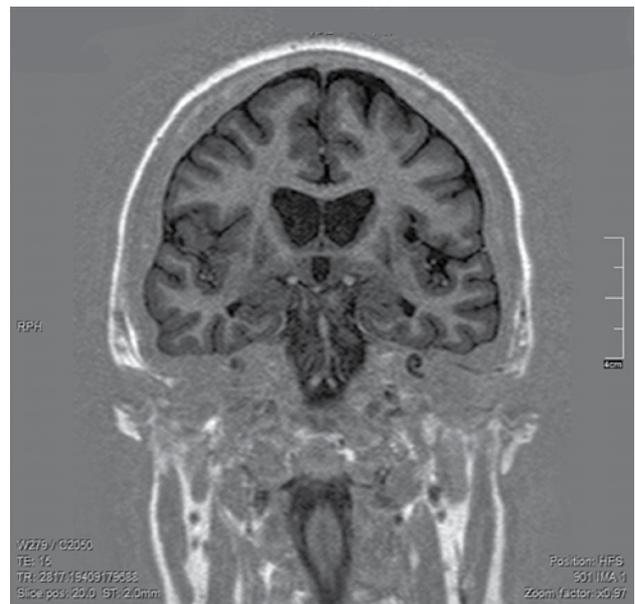


Figura 1

Atrofia del núcleo estriado, imagen de la RMN (P del Valle)

Entre las neuroacantocitosis, solo la CHAC y el síndrome de McLeod cursan con epilepsia y miopatía junto a la clínica coreiforme. El diagnóstico de exclusión entre ambos se realizó con la determinación de los antígenos Kell en la membrana eritrocitaria; al estar presentes se descartó este último síndrome.

Para determinar la función cognitiva, frecuentemente deteriorada en este trastorno, la exploración neuropsicológica se hizo con la escala de inteligencia Weschler para adultos WAIS-III, Test Barcelona Revisado (TBR), test de retención visual de Benton, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST), Stroop y escala de discomportamiento frontal.

Los resultados mostraron gran variabilidad dentro de las pruebas y de las diferentes funciones, con rendimiento medio en algunas y deterioro franco en otras; no obstante fueron mejor de lo previsto por las dificultades funcionales que la paciente presentaba. Los resultados más significativos fueron:

Con el WAIS-III se hicieron dos valoraciones en 5 años, manteniéndose la capacidad intelectual estable (CI total 82). No disponíamos del CI premórbido pero las bajas puntuaciones obtenidas en pruebas consideradas como menos sensibles al deterioro cognitivo sugirieron que este pudiera ser límite.

El TBR objetivó disminución global del rendimiento cognitivo: puntuación 80 (punto de corte 85), puntuación Z: -1.06 y puntuación T: 39.33, sugerente de deterioro cognitivo progresivo. Las dificultades más significativas fueron en atención, memoria verbal, praxias y funciones ejecutivas.

CONCLUSIONES

La forma de inicio la CHAC es heterogénea y los síntomas psiquiátricos están presentes con frecuencia, como en otros trastornos neurodegenerativos: desinhibición, impulsividad, cuadros depresivos, obsesivos, síntomas psicóticos o deterioro cognitivo de intensidad variable⁸.

La atipicidad de los síntomas psiquiátricos debe ser lo que sugiera la búsqueda de una causa orgánica subyacente, especialmente cuando sean la forma de inicio del trastorno.

El papel de los ganglios basales en la patogenia de la sintomatología psiquiátrica deriva de los circuitos fronto-subcorticales¹⁰. Alexander propuso cinco circuitos principales, dos relacionados con la función motora y el resto conectados con áreas no motoras del lóbulo frontal involucradas en aspectos de planificación, memoria de trabajo, atención y regulación emocional¹¹. Los ganglios basales participan en el control de la cognición, toma de decisiones y planificación compleja de comportamientos¹²⁻¹⁴.

La afectación de un circuito por perturbaciones que impacten sobre la integridad o el funcionamiento del mismo

produce síntomas similares a los que ocasionarían lesiones directas en la región cortical específica a la que está conectado. La disfunción cortico-estriatal conlleva impulsividad, apatía y alteración de las funciones ejecutivas.

En nuestra paciente, las pruebas neuropsicológicas evidenciaron disminución de la velocidad psicomotora, dificultad en la abstracción y formación de conceptos, pérdida de flexibilidad mental, tendencia a la perseveración, alteraciones mnésicas y dificultades en pruebas de planificación.

En relación al resto de la clínica, la neuropatía y miopatía son moderadas⁵. La mitad de los pacientes tienen crisis convulsivas; algunas, como en este caso, pueden preceder casi una década a la aparición de los trastornos del movimiento² al igual que la elevación de CPK.

Son características la protusión de lengua, discinesias orofaciales, vocalizaciones involuntarias y mordeduras de lengua y labios hasta llegar a automutilaciones^{9,15,16}.

La ausencia o disminución de coreína en los eritrocitos se determina con *Western blot*^{6,6}; su significado al igual que ocurre con otras proteínas en el McLeod o en el Huntington, lleva a reflexionar sobre el papel que cada una de ellas -coreína, proteína XK y hungtintina respectivamente- tiene en esa vía final común hacia la degeneración de los ganglios basales⁶.

Su carácter multisistémico hace pensar que el defecto proteico conlleva una inestabilidad estructural en diferentes tipos celulares. Se ha especulado también sobre el papel en esta enfermedad de las anomalías en la proteína de membrana banda 3, transportador aniónico eritrocitario para el intercambio de HCO₃⁻/ Cl⁻^{2,15}.

El curso es lentamente progresivo y la disfunción del sistema nervioso autónomo puede conducir al fallecimiento^{2,5}.

El tratamiento es sintomático con anticonvulsivantes (valproico, fenitoína y clobazam) lamotrigina y carbamazepina pueden agravar los movimientos involuntarios¹⁷; antagonistas dopaminérgicos o depletores de dopamina (tiapride, clozapina, tetrabenazina) y estimulación cerebral profunda (DBS) para aminorar las alteraciones motoras; antidepresivos cuando existan alteraciones del humor que empeoran la calidad de vida y responden mejor que otros síntomas al tratamiento; toxina botulínica en el músculo geniogloso para la protusión de lengua; logopedia, terapia física y ocupacional para mantener la movilidad e independencia del paciente.

El consejo genético debería darse al paciente y familiares aunque el estudio es difícil por el gran tamaño del gen y la heterogeneidad de las mutaciones^{6,15}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Danek A, Bader B, Velayos-Baeza A, Walker R. Autosomal recessive transmission of chorea-acanthocytosis confirmed. *Acta*

- Neurophatol. 2012;123:905-6.
2. Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis. *Current Opinion in Neurology*. 2005;18:386-92.
 3. Danek A, Jung H, Melone MR, Rampoldi L, Walker RH. Neuroacanthocytosis: new developments in a neglected group of dementing disorders. *J Neurol Sci*. 2005;229-230:171-86.
 4. Jung H, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis Syndromes. *Journal of rare diseases*. 2011;6:68.
 5. Hayashi T, Kishida M, Nishizawa Y, Iijima M, Koriyama Ch, Nakamura M, et al. Subcellular localization and putative role of VPS13A/chorein in dopaminergic neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;419:511-6.
 6. Rampoldi L, Danek A, Monaco AP. Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Molecular Med*. 2002;80:475-91.
 7. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, Ho M, Phil D, Dobson-Stone C, et al. McLeod Neuroacanthocytosis: Genotype and Phenotype. *Ann Neurol*. 2001;50:755-64.
 8. Walker RH, et al. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. *Neurology*. 2007;68:92-8.
 9. Lossos A, Dobson Stone, et al. Early clinical heterogeneity in Choreacanthocytosis. *Arch Neurol*. 2012;62:611-4.
 10. Bonelli RM, Cummings JL. Frontal- subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosciences*. 2007;9(2):141-51.
 11. Alexander GE. Basal ganglia-thalamocortical circuits: the role in control of movements. *J Clin Neurophysiol*. 1994;11:420-31.
 12. Fielding J, Georgiou-Karistians N, White O. The role of basal ganglia in the control visuospatial attention. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:657-67.
 13. Lo CC, Wang XJ. Cortico basal ganglia circuit mechanism for a decision threshold in reaction time task. *Nat Neurosc*. 2006;9:956-63.
 14. Monchi O, Petrides M. Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol*. 2006;59:257-64.
 15. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, Ho M, Phil D, Dobson-Stone C, et al. McLeod Neuroacanthocytosis: Genotype and Phenotype. *Ann Neurol*. 2001;50:755-64.
 16. Sokolov E, Schneider SA, Bain P. Chorea-acanthocytosis. *Practical neurology*. 2012;12:40-3.
 17. Al- Asmi A, Jansen AC, et al. Familial temporal lobe epilepsy as a presenting feature of choreoacanthocytosis. *Epilepsia*. 2005;46:1256-63.