

ELEVADA ACTIVIDAD PRESINAPTICA DOPAMINERGICA EN NIÑOS CON TRASTORNO DE GILLES DE LA TOURETTE

Monique Ernst, M. D., Ph.D., Alan J. Zametkin, M. D., Peter H. Jons, M.A.,
John A. Matochick, Ph. D., Daisy Pascualvaca, Ph. D. Y Robert M. Cohen, Ph. D., M.D.

El síndrome de la Tourette está caracterizado por tics motores y vocales, con un curso clínico fluctuante crónico (American Psychiatric Association, 1994). Asociado a problemas de conducta frecuentemente incluye síntomas obsesivo-compulsivos y signos de deficit-atención/desordenes de Hiperactividad (ADHD) (Singser y Walkup, 1991). Esta sintomatología, la eficacia terapéutica de los receptores bloqueadores de la dopamina y los hallazgos de niveles alterados de ácido homovanílico en fluido cerebroespinal (Cohen et al., 1938; Singer et al., 1982) sugieren una disfunción dopaminérgica. No obstante, la naturaleza de tal anomalía es todavía desconocida.

Las investigaciones sobre análisis directos de cerebros de individuos con trastornos de Tourette en estudios post-mortem, en un número limitado de casos, han aportado ganglios basales hipoplásicos caracterizados por un gran número de pequeñas neuronas y paquetes neuronales de gran densidad de modelos histológicos encontrados en niños (Baltasar, 1956; Richardson, 1982); han notado incremento del número de receptores presinápticos de dopamina en el núcleo caudado y en el putamen de adultos con el trastorno de Tourette (Singer et al: 1991); y una escasez de dinorfina en las neuronas paliales (Haber et al; 1986). Considerando que estos resultados apuntan a anomalías en las estructuras de dopamina, la generalización de los hallazgos post-mortem en un pequeño número de casos de adultos con trastorno de Tourette de larga evolución estaría empañada por los efectos del tratamiento farmacológico, el pequeño tamaño de la muestra, y el intervalo indeterminado de tiempo entre la muerte, la congelación y actual examen del tejido. Exentos de estas limitaciones, las técnicas de neuroimagen son una estrategia alternativa para el estudio de estructuras y funciones del cerebro.

Tres estudios de neuroimagen (RNM) han aportado tamaños anormales de estructuras subcorticales dentro de los ganglios basales (Hyde et al., 1995; Peterson et al; 1993; Singer et al 1993). El primer estudio demostró una reducción en el volumen de los ganglios basales del lado izquierdo (10.7% escasa reducción del volumen izquierdo lenticular) en el trastorno de la Tourette (Peterson et al.,1993); el segundo estudio mostró una tendencia hacia un volumen reducido del putamen izquierdo en chicos con trastorno de la Tourette (Singer et al., 1993) y el tercer estudio mostró una reducción volumétrica del 7 % en el núcleo caudado derecho en la mayoría de los gemelos afectados en comparación con los menos afectados de diez pares de gemelos monocigotos (Hyde et al., 1995). Estudios funcionales en cerebros imaginarios con tomografía por emisión de positrones (PET), todo realizado en adultos, han sugerido que la reducción en el volumen del ganglios basales pueda estar asociado con una disminución en el metabolismo de la glucosa y fluido sanguíneo cerebral (Braun et al., 1993; Chase et al., 1986; Riddle et al., 1992; Ross et al., 1981; Stoetter et al., 1992). Más exploraciones específicas de la función neurotransmisional en esas estructuras han indicado una elevada disponibilidad de transportadores de dopamina (Malison et al., 1995) particularmente en el núcleo caudado, y de receptores D2 dopaminérgicos, a fuer de la función de la sintomatología de la Tourette ((Wolf et al., 1996). Sin embargo estos hallazgos no son unánimes. Otros estudios no han logrado detectar anomalías en la función presináptica dopaminérgica (Turjanski et al.,1994) y la disponibilidad de receptores D2 y D2/D3 receptor media (George et al., 1994; Siger et al., 1992; Turjansky et al., 1994).

Finalmente, un estudio reciente sobre la supresión del tic en 22 adultos con trastorno de Tourette usando imágenes funcionales de resonancia magnética (fMRI) ha constatado una deteriorada modulación entre los ganglios basales y el tálamo (Petersen et al., 1998). La ausencia de datos en sujetos jóvenes es un gran problema en la interpretación de los hallazgos en adultos porque el largo periodo de los efectos secundarios de la enfermedad y su tratamiento no pueden ser distinguidos de los déficits primarios.

Este estudio comparó la función presináptica dopaminérgica entre adolescentes con trastorno de la Tourette y controles (de varias edades) usando PET con el trazador (fluorine-18) fluorodopa (FDOPA). Una anormal actividad DOPA descarboxilasa en el núcleo caudado fue probada como una primera hipótesis. El trazador FDOPA obró como DOPA. Transportado dentro de neuronas presinápticas fue convertido a fluorodopamina por el enzima DOPAdescarboxilasa y entonces almacenado en vesículas de catecolaminas. De aquí, que los datos obtenidos usando este método reflejan una actividad DOPAdescarboxilasa y un proceso de almacenamiento abundante de dopamina (Doudet et al., 1992; Garnett et al., 1978, 1983; Gjedde et al., 1993).

MÉTODO

Este estudio era aceptado por el Human Subjects Protección Comité del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), y se obtuvieron consentimiento informado y asentimiento de todos los familiares y sujetos..

Sujetos

Se reclutaron adolescentes masculinos y femeninos a través de los anuncios en periódicos locales y con la ayuda de la organización de soporte para individuos con el trastorno de Tourette. Un psiquiatra infantil y un neuropsicólogo infantil realizaron evaluaciones médicas, psiquiátricas y neuropsicológicas.

Dos entrevistas diagnósticas psiquiátricas (Entrevista de Diagnóstico para los Niños y Adolescente-revisada, versión de adolescentes y de la familia [Reich y Weiner, 1981]) se usó para los adolescentes y sus padres, respectivamente, para determinar la presencia de trastornos psiquiátricos.

La valoración médica incluyeron una historia médica, examen físico, y las pruebas de sangre rutinarias. El diagnóstico del trastorno de Tourette era basado en criterios DSM-III-R (Asociación Psiquiátrica americana, 1987). El criterio de exclusión fue cualquier tr. Del Eje 1 o Eje 11, excepto tr. Del aprendizaje, ADHD, y el trastorno obsesivo-compulsivo (OCD). Problemas médicos crónicos, tratamiento actual con neurolepticos, y déficits neurológico, trauma craneoencefálicos con pérdida de la conciencia también fueron excluidos. Las medidas globales de frecuencia del tic, intensidad, y complejidad y deterioro tic-relacionado, fueron evaluadas en Yale la Balanza de Severidad de Tic Global, los síntomas obsesivo-compulsivos fueron evaluados por el NIMH la Balanza de la Valoración Obsesivo-compulsiva y severidad de ADHD por el 48-item conners parent rating scale (Goyette et al., 1978) completado por los padres.

La escala de impresión global (CGI) (Instituto Nacional de Salud Mental, 1985) fue usado para evaluar función global. Los sujetos estuvieron libres de medicación por lo menos dos semanas antes del PET.

Tomografía por emisión de positrones

Este estudio examina la integridad de la función presináptica dopaminérgica en niños con tr. De Gilles de la Tourette, usando la tomografía por emisión de positrones y un trazador (FDOPA). La acumulación de FDOPA en sinapsis terminales según la actividad DOPA descarboxilasa, fue cuantificada en núcleo caudado, putamen, corteza frontal y cerebro medio.

La figura 1 muestra el tiempo de la PET sesión. El trazador [¹⁸F]FDOPA se administró en una 1 infusión intravenosa a una dosis de 1.0 mCi. La estrategia siguiente fue usada para reforzar la proporción del signo/ruido, así como obviar la necesidad de cateterización arterial para las curvas de actividad de sangres arteriales. La disponibilidad de [¹⁸F]FDOPA en sangre cerebral fue aumentado bloqueando la descarboxilación periférica de [¹⁸F]FDOPA a través de la administración oral de 100 mg de carbidopa, una hora antes de la inyección del trazador (McLellan et al., 1991). Además, la acumulación de inespecífica radioactividad cerebral que se origina principalmente del metabolito 3-O-metil-6-periférico - [¹⁸F]MFDOPA, fue minimizado saturando la sangre de la barrera hematoencefálica por los aminoácidos neutros por la infusión intravenosa de una solución (Travasol 5%). Esta infusión se empezó 60 minutos después de la inyección del trazador. Se mantuvo a una velocidad de 40 mg/kg por hora a lo largo del periodo de scaneo (Doudet et al., 1992b). La ratio de específico a inespecífica radioactividad del era escogida como el método de análisis. Sin embargo, una limitación de usar el método de la proporción es que (F)FDOPA ratio no permite distinguir K_m . (una medida del enzima de afinidad; el K_m es la concentración del substrate, aquí DOPA en el que la velocidad enzimática está a la la mitad de su máximo o V_M .) del número de moléculas de enzima. Este problema se refleja en la discusión de los hallazgos.

Durante los primeros 80 minutos de captación del trazador, los sujetos estaban mirando un vídeo. Un plástico ajustado sobre la cabeza fue utilizado para inmovilizar la durante los siguientes 30 minutos de tiempo de scaneo (90 minutos a 120 minutos después de la inyección del trazador). La actividad motora fue grabada por un observador externo durante el periodo de captación de trazador y el tiempo de scaneo. Debido a la ausencia de correlación entre la actividad motora y [¹⁸F]FDOPA ratio, esta medida no se usará en análisis subsecuentes.

Análisis estadístico

Las regiones de interés mostraron 5 áreas del cerebro ricas en dopamina (cabeza de núcleo del caudado, putamen, cerebro medio, y corteza lateral prefrontal y corteza medial prefrontal) y una pobre en dopamina (corteza occipital).

La hipótesis primaria de actividad DOPA descarboxilasa anormal en el núcleo del caudado fue probada utilizando la t Student. Las 4 otras regiones (putamen, cerebro medio, y el corteza prefrontal lateral y medio) también fueron analizadas por t Student. La t Student también se usó para comparar ratios de FDOPA entre el desorden de Tourette con síntomas de OCD y el desorden de Tourette sin los síntomas de OCD, y entre el desorden de Tourette con ADHD y el desorden de Tourette sin ADHD.

Se usaron los coeficientes de correlación de Pearson para evaluar asociaciones en el grupo de tr. de Tourette entre las medidas de severidad del síntoma y las FDOPA ratio regionales que difirieron entre el desorden de Tourette y sujetos del grupo control.

La significación estadística fue un $\alpha = .05$ y la tendencia estadística a un 10.

RESULTADOS

Muestra

Veintiún adolescentes, 11 con el desorden de Tourette y 10 controles sanos, emparejados en edad, género, maduración sexual, IQ, completaron el estudio. La severidad actual global del desorden de Tourette, medida por el Índice de Deterioro de Yale en la Escala Global de Severidad de Tic, era mínima (10-19) en 4 casos, moderada (20-29) en 2 casos, moderada a marcado (30-39) en 2 casos, y marcadamente severa (40-50) en 3 casos. De los 11 adolescentes con el desorden de Tourette, en 5 se encontraron criterios DSM-III-R de diagnóstico para ADHD; 5 tenían síntomas de OCD, pero sólo uno criterios DSM-III-R para OCD; 2 tenían ADHD y síntomas de OCD; 3 no tenían ninguna comorbilidad con ADHD o síntomas de OCD. La Historia psicofarmacológica en el grupo de tr. de Tourette incluyó tratamiento con neuroleptics a corto plazo para 1 adolescente (haloperidol 1 mg/day durante 5 meses 5 años a prior del estudio), clonidina en 3 casos (no actual), fluoxetina para el tratamiento de OCD en 2 casos (no actual), imipramina para los problemas de sueño en 1 caso (no actual), y metilfenilato en 1 caso (no actual). Tres adolescentes nunca se habían tratado con un agente psicofarmacológico y ninguno había estado tomando medicación por lo menos 6 meses a prior del estudio.

FDOPA ratio regionales

La FDOPA ratio era 25% más alto en el núcleo caudado izquierdo en sujetos con el desorden de Tourette que en el grupo control ($t = 2.15$, $df = 19$, $P = .043$); la FDOPA ratio era 53% más alto en sujetos con el tr. de Tourette en el cerebro medio derecho, que en controles ($t = 1.84$, $df = 19$, $p = .077$). Ninguna otra FDOPA ratio regional difirió significativamente entre los grupos. En el grupo de tr. de Tourette, ninguno de las FDOPA ratio regionales era diferente entre los niños con OCD y niños sin OCD; sin embargo, los niños con ADHD mostraron FDOPA ratio significativamente más bajas en el núcleo del caudado izquierdo (tr. de Tourette sin ADHD: 4.3 ± 0.7 ; tr. de Tourette con ADHD: 3.3 ± 0.4 ; $t = 2.7$, $df = 9$, $p = .03$), pero no en el cerebro medio derecho comparado con los niños tr. de Tourette sin ADHD.

Relaciones entre las FDOPA ratio regionales y medidas de severidad del síntoma en grupo de tr. de Tourette

Los resultados demográficos, conductuales y clínicos no correlacionaron significativamente con FDOPA ratio regionales del cerebro medio derecho o el núcleo del caudado izquierdo en el grupo de tr. de Tourette. Sin embargo, los resultados de la Escala de Valoración Global de Niños tendieron a correlacionar con FDOPA ratio en el caudado izquierdo ($r = 0.52$, $P = .10$). Es de interés que esos resultados en la CGI correlacionaron con la FDOPA ratio en cerebro medio izquierdo ($r = 0.67$, $p = .04$), y aunque no significativo, el coeficiente de correlación en el cerebro medio derecho estaba en la dirección esperada, es decir, la FDOPA ratio más alta con mayor severidad del síntoma (cerebro medio derecho X CGI: $r = 0.48$, $p = .16$). Además, el número de ADHD con criterios DSM-III-R en sujetos con el tr. de Tourette correlacionaba negativamente con FDOPA ratio en el caudado izquierdo ($r = -0.67$, $n = 11$, $p = .03$). Núcleo caudado derecho ($r = -0.53$, $p = .10$), pero no se relacionó a FDOPA ratio en el cerebro medio derecho. La severidad de síntomas de OCD evaluada en el NIMH Escala de evaluación Obsesivo-compulsiva no correlacionó con FDOPA ratio de caudado izquierdo o cerebro medio derecho.

DISCUSIÓN

Comparado con los adolescentes del grupo control, los adolescentes con el desorden de Tourette mostraron una acumulación anormalmente elevada del trazador FDOPA en el núcleo del caudado izquierdo y en el cerebro medio derecho.

Advertencias

Antes de concluir que estas anomalías reflejan un defecto fundamental asociado con síntomas de Tourette, debemos considerar varios factores potencialmente confusos. Ellos incluyen (1) los sesgos de la muestra (presencia de comorbilidad; efectos del tratamiento), (2) las condiciones experimentales (artefactos de movimiento), y (3) las limitaciones metodológicas (sensibilidad baja en estructuras pequeñas o no dopaminérgicas y variabilidad de medidas de FDOPA). (1) Comorbilidad de síntomas OCD no discriminaron sujetos con tr. De Tourette con respecto a regiones FDOPA ratios, y comorbilidad con ADHD parecía reducir el exceso en FDOPA asociados con el tr. de Tourette, sin embargo, se necesitan muestras más grandes para dirigir la influencia de trastornos de comorbilidad en estudios de fisiopatología del desorden de Tourette. Las características de la muestra, joven y sin historia significativa de tratamiento farmacológico, se buscó intencionadamente. Estudiando sujetos más jóvenes se reduce los efectos potencialmente confusos de edad, tratamiento, y los mecanismos compensatorios que pueden enmascarar las anomalías funcionales que directamente atañen a la patología del tr. de Tourette. (2) Hay que hacer mención a dos problemas relacionados a los posibles artefactos de movimiento: la influencia potencial en las FDOPA ratios de tics durante el periodo de la captación, y de la supresión de tics durante la adquisición de los datos (scaneo). Durante la 90 minutos de captación del trazador, los sujetos miraron una película del video, y no se dio ninguna instrucción específica respecto a la supresión de tics. La actividad motora y severidad de tics grabadas durante este periodo fueron mínimas, discretas, y no se puso en correlación con acumulación de FDOPA (datos no mostrados). Así, no es probable que nuestros hallazgos sean un artefacto de actividad motora. No se esperaba que la supresión de tics, requerida durante el scaneo, afectara los resultados porque el registro de datos ocurrió después de la completa acumulación relativamente irreversible de [¹⁸F]FDOPA. (3) finalmente, la sensibilidad de la metodología de la PET es más baja en otras regiones que en los ganglios basales, como en estructuras del límbico u otras áreas corticales, debido al pequeño tamaño o a una baja inervación dopaminérgica. Por consiguiente, un hallazgo negativo no indicaría una anomalía en estas regiones. La mayoría de las FDOPA ratios regionales, exceptuando el cortex frontal medial anterior, era más alto en sujetos con el desorden de Tourette que en controles cosa que sugiere que la disfunción dopaminérgica no puede ser tan localizada como indica el análisis estadístico. Sin embargo, la extensa discusión se basará en los hallazgos de anomalías discretas regionales que son consistente con la literatura. La dirección de estudios en niños es controvertida por las implicaciones éticas que les exigen a investigadores que limitan tamaños de la muestra a un mínimo, particularmente en estudios iniciales. Dado que estos hallazgos preliminares son prometedores, la repetición de estudios con números más grandes está ampliamente justificado y garantizada.

Densidad sináptica

A pesar de estos factores potencialmente confusos, es probable que la elevación selectiva regional en la actividad del enzima DOPA descarboxilasa enzima sea característica del desorden de Tourette. Esta interpretación se respalda en estudios postmortem (Balthazar, 1956; Richardson, 1982; Singer et al., 1991) e investigaciones estructurales de neuroimagen (Hyde et al., 1995; Peterson et al., 1993, et Singer., 1993) que han aportado anomalías morfométricas en estructuras del cuerpo estriado (núcleo del caudado, putamen, y pallidus del globus) en individuos con tr. de Tourette. Considerando que los estudios de MRI indicaron regiones dopaminérgicas terminales más pequeñas (volumen lenticular izquierdo, putamen izquierdo, el

caudado derecho), hallazgos histológicos insinuaron estas estructuras eran inmaduras, es decir, aumentaron la densidad neuronal con un número mayor de pequeñas neuronas (Balthazar, 1956; Richardson, 1982) y notablemente más lugares presinápticos dopaminérgicos en núcleo del caudado y putamen (al et Singer, 1991). El efecto funcional neto de un número aumentado de receptores presinápticos dentro de pequeñas estructuras es difícil de saber. Medidas de metabolismo de glucosa y el flujo de sangre cerebral parecían apoyar la hipótesis de una reducción global en actividad sináptica que podría indicar que el incremento de la densidad neuronal era una compensación para las estructuras más pequeñas.

Regulación de la enzima

Un exceso de actividad DOPA descarboxilasa podría ser el resultado de dos anomalías diferentes, o un número mayor de sinapsis dopaminérgicas (es decir, volumen más grande de la misma concentración celular de la enzima) o una regulación de la enzima sin cambios estructurales. La DOPA descarboxilasa es modulada por niveles extracelulares de dopamina (Abercrombie et al., 1990; el Torstenson et al., 1997) y receptores dopaminérgicos (Hadjiconstantinou et al., 1993; el Zhu et al., 1993). Los niveles anormalmente bajos de dopamina del extracelular y receptores de dopamina regulan la enzima. A nivel celular, ambas condiciones pueden ser el resultado de las alteraciones en la descarga, recaptación, o catabolismo de dopamina y de la baja proporción de ocupación de receptores dopaminérgicos, respectivamente. Esta interpretación es compatible con los hallazgos de neuroimagen funcionales que muestran una disponibilidad aumentada de transportadores de dopamina que llevan a una recaptación más alta de dopamina de la sinapsis (Malison et al., 1995) y de D2 receptores de dopamina que reflejan pequeños ligandos con niveles bajos de dopamina extracelular endógena (al et Wolf., 1996). En nuestro estudio, los receptores identificados involucrados en la disfunción se encuentran en ambas regiones de cuerpos celulares y nervios terminales.

Lateralización de Anormalidad funcional dopaminérgica.

La importancia de lateralización de las estructuras afectadas (cerebro medio derecho y el núcleo del caudado izquierdo) puede reflejar mecanismos compensatorios que son el resultado del desequilibrio entre la actividad derecha e izquierda nigroestriada o la influencia de lateralización fisiológico del sistema del dopaminérgico (Glick et al., 1982; el Gordon et al., 1994) en los déficits neuronales asociados con desorden de Tourette. Sin embargo, la discusión de un efecto de lateralización es muy tentativa. La correlación significativa entre la severidad de enfermedad y la acumulación de FJFDOPA en cerebro medio izquierdo podría apoyar la base de este razonamiento, también.

Modelos fisiopatológicos en el Trastorno de Tourette

La hipótesis más popular propuesta por la fisiopatología del desorden de Tourette es la "supersensibilidad del receptor de dopamina" que postula que la transmisión de dopamina es muy activa (Friedhoff, 1977; Leckman y Cohen, 1983; Singer, 1981; al et Singer., 1982). Si la supersensibilidad del receptor dopaminérgico ocurre primero (es decir, primaria), y lleva a la reducción compensatoria de dopamina extracelular, o si ocurre secundariamente en contestación a unos niveles de dopamina extracelular bajos que necesitan ser restablecidos.

Sin tener en cuenta el modelo considerado, los efectos de intervenciones farmacológicas consisten en procesos dinámicos hipotetizados bajo la patología del trastorno de Tourette: neuroleptics, el tratamiento más eficaz para los síntomas del desorden de Tourette (Shapiro y Shapiro, 1982), protección contra la transmisión de un bloqueo anormal de receptores

postsinapticos; y estimulantes, asociados con la agudización o empeoramiento de los tics.. El mérito de este estudio es que proporciona información crítica con respecto a la función de un elemento importante (la función presináptica dopaminérgica) en los modelos propuestos.

CONCLUSION

Nuestros hallazgos confirman importantes implicaciones para el desarrollo de la teoría sobre la fisiopatología del tr. de Tourette. La demostración de una anormal actividad presináptica dopaminérgica en individuos jóvenes que tienen el tr. de Tourette pero no tienen historia psicofarmacológica significativa sugiere que estas anomalías no son secundarias a conductas, o adaptaciones neuronales a los déficits primarios o su tratamiento farmacológico. Sin embargo, si estas anomalías reflejan un suceso primario (ej., directamente relacionado a la expresión del gen) o es el resultado de una disfunción en un vestigio de red neuronal diferenciada se aclarará.. Hay ahora unos patrones de tr. De neurodesarrollo infantil para que evidencien la implicación de la dopamina. Estos desórdenes incluyen Lesch-Nyhan enferman (Ernst et al., 1996; el Wong et al., 1996), ADHD (Ernst, 1998; el Ernst et al., 1998; la Leva, 1991), OCD el et de Jackson AI, 1994; el McDougle et al., 1994), autismo (Ernst et al., 1997; el Martineau et al., 1992), y ahora el trastorno de Tourette. El número notable de trastornos y las diferencias llamativas en fenotipo no sólo hace pensar en la importancia del sistema de dopamina en la conducta normal motora, funciones cognitivas, y emocionales, sino también en su vulnerabilidad. Que hay diferencias notables en los fenotipos de cada uno de estos desórdenes enfatiza la idea de que sutiles anomalías en el sistema de dopamina lleven a las manifestaciones bastante diferentes. Entendiendo estas sutilezas requerirán una exploración sistemática de todos los elementos del sistema del dopaminérgico así como otras sendas que implicaran a la regulación de las vías del cortico-estriado-talámico.

Implicaciones clínicas

Un mejor entendimiento de de la fisiopatología del tr. de Tourette y su asociación con trastornos comorbidos es esencial para el desarrollo de intervenciones terapéuticas racionales y focalizadas.