

17. Trastorno de Tourette

**Josep Artigas-Pallarés, Ester Ventura Mallafré
Cristina Carmona Fernández**

17. Trastorno de Tourette

Josep Artigas Pallarés, Ester Ventura Mallafré,
Cristina Carmona Fernández

*‘Las personas a las que nada se les puede reprochar tienen,
de todas formas, un defecto capital: no son nada interesantes’.*
Zsa Zsa Gabor (1917)

Luis Miguel acude a la consulta a los 12 años y 10 meses. Fue adoptado a los 6 años. Previamente a la adopción, hay constancia de violencia doméstica derivada de maltratos físicos y psicológicos del padre biológico hacia la madre y al hijo. Desde que fue adoptado se han ido observando de forma variable, durante largos períodos, tics casi continuos en los parpados, la boca y el cuello. En ocasiones los tics podían alcanzar una gran variedad y polimorfismo y afectaban al tronco y las extremidades. También refiere la existencia de carraspeo intenso. Es propenso a decir groserías y usar un lenguaje obsceno. Cualquier tipo de tics desaparece cuando practica deporte (atletismo y natación), cuando está con un grupo de amigos es capaz de reprimir los tics. El curso de estas manifestaciones es ondulante y sujeto a períodos de brotes.

Luis Miguel es de carácter impaciente. Suele perder el material escolar. En ocasiones ha tenido dificultades para localizar su clase. Habitualmente muestra dificultades de atención y se siente confundido. Ello le lleva a no enterarse de las fechas de examen, estudiar un tema que no toca o incluso ponerse la ropa al revés. Le cuesta utilizar la agenda, planificar y organizar el tiempo. Afirma que le cuesta mucho estar quieto y que tiende a actuar sin pensar, por lo cual sufre frecuentemente pequeños accidentes.

Sus padres refieren problemas de conducta, agresividad y baja tolerancia a la frustración. Se enfada con gran facilidad y desencadena respuestas explosivas sin motivo. En reiteradas ocasiones ha amenazado con marcharse de casa.

Luis Miguel refiere ideas de grandeza: ‘Seré un gran atleta, campeón olímpico’. En ocasiones ha expresado ciertas fantasías: ‘Me picó un escorpión’, y ha llegado a afirmar que ha estado en Marte y que tiene poderes. Habla del sexo con una gran trivialidad. No tiene reparo en reconocer que desearía ser del sexo opuesto y que piensa demasiado en el sexo. Puede ser un gran seductor. Sus planteamientos son a menudo exagerados y tremendistas. Experimenta frecuentes cambios de humor. Ello ha ocasionado episodios de ira explosiva: se arañó la cara, amenazó con cortarse con un cuchillo. Cuando está enfadado suele golpearse la cabeza contra la pared y romper objetos. Durante algunos períodos ha sentido una pérdida de interés por la vida, como respuesta a cualquier frustración. Ello le ha llevado a sentirse infeliz, triste, deprimido y llorar a solas. Afirma tener ideas que las otras personas considerarían extrañas. ‘Veo cosas y oigo sonidos que los otros creen que no existen’. Habla demasiado. Afirma ser guapo, fuerte, buena persona y simpático. Duerme poco. Le gusta probar cosas nuevas.

Luis Miguel refiere que no puede quitarse de la cabeza ciertos pensamientos. Tiene miedo de pensar o hacer algo malo. Repite algunas acciones una y otra vez. Almacena cosas que no necesita.

Introducción. Concepto de trastorno de Tourette

El trastorno de Tourette (TT) se define por la asociación de tics motores y tics fónicos con un carácter crónico. La última versión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV-TR) lo incluye dentro de la categoría genérica de trastornos de tics. Dentro

El trastorno de Tourette se define por la asociación de tics motores y tics fónicos con un carácter crónico. La última versión del DSM, a diferencia de las anteriores, no requiere para establecer el diagnóstico que los tics generen un notable malestar o deterioro social.

de los trastornos con tics, además del TT se distinguen el trastorno crónico de tics motores o fónicos y el trastorno de tics transitorios. El DSM-IV-TR introdujo una sutil pero trascendente modificación a los criterios de la versión anterior. El DSM-IV requería que los tics generaran un notable malestar o un deterioro significativo en la vida social o laboral. La supresión

de este criterio en el DSM-IV-TR ha supuesto un cambio radical en la forma de entender el trastorno.

Los tics son movimientos (o vocalizaciones) involuntarios (o semiinvoluntarios, porque se pueden reprimir durante unos minutos), no propositivos, generalmente bruscos, repetitivos, no rítmicos y estereotipados que afectan a un grupo de músculos. A diferencia de otros movimientos anormales –mioclonías, movimientos coreicos, temblor– los tics no interrumpen actividades habituales, como, por ejemplo, comer con la cuchara o beber en un vaso. Es también característico que puedan persistir durante el sueño. Ciertos tics pueden ser inapreciables para un observador (por ejemplo, una contracción abdominal). Además de motores y fónicos, los tics pueden ser simples y complejos. La tabla I muestra una clasificación de los tics según sus características y su complejidad.

Un tipo de tic fónico que ha alcanzado una cierta publicidad y popularidad es la brusca emisión de tacos, en

Tabla I. Tipos de tics.

Tics motores simples

Parpadeos, guiños, muecas faciales, contracciones nasales, movimientos de la boca, movimientos de los ojos, elevación de hombros, contracciones de las extremidades, movimientos cefálicos, etc.

Tics motores complejos

Tocar objetos, tocar personas, dar un paso atrás, dar un saltito, volver a caminar los pasos, tocarse a sí mismo, contorsiones, olfatear, extensión simultánea de brazos y piernas, movimientos obscenos (copropraxia), repetir el movimiento observado en otra persona (ecopraxia)

Tics fónicos simples

Carraspeo, tos, inspiración nasal, sonido gutural, ladrido, resoplido, grito, gruñido, aullido, chasquido

Tics fónicos complejos

Repetir la última palabra o frase pronunciada por otra persona (ecolalia), repetir una misma palabra o frase reiteradamente (palilalia), pronunciar bruscamente palabras obscenas (coprolalia), pronunciar frases o palabras fuera de contexto, cambios en el acento o la prosodia, amaneramiento en el lenguaje

general de forma socialmente intempestiva. Está bastante extendida la idea de que dicha manifestación, denominada coprolalia, es un síntoma común y obligado del TT. Esta idea se deriva de la espectacularidad de dicho fenómeno y de la divulgación popular que ha adquirido. Además, en el título del artículo original de Gilles de la Tourette, está incluido el término ‘coprolalia’ [1]. La realidad es muy distinta, pues sólo lo presentan un 10% de las personas con TT. En los niños esta proporción es incluso mucho más baja.

El tic puede ir precedido de una sensación de picor, comezón o pinchazo en la zona donde se desencadena el tic. Algunos pacientes identifican claramente este pródromo. También es posible que el tic se limite simplemente a dicha sensación (tics sensoriales). Los pacientes con este tipo de tics los describen como peque-

ños estallidos, pinchazos, picor, burbujeo, sensación de frío, calor o cosquilleo. Estos fenómenos, descritos también como una manifestación de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), se dan con mayor frecuencia en el TOC asociado al TT que en el TOC aislado, lo cual induce a pensar que la naturaleza de este fenómeno está más próxima al tic que a un síntoma obsesivo [2].

Los tics suelen agravarse en situaciones de excitación o ansiedad y pueden atenuarse hasta desaparecer totalmente durante actividades que requieren una notable concentración.

Cabe mencionar, a título ilustrativo, el caso del Dr. Carl Bennet, un competente neurocirujano, afecto de una forma grave del TT. El neurólogo y delicioso escritor Oliver Sacks lo describía como un individuo pausado y digno, de apariencia impecable, pero tremendamente grotesco en su modo de moverse. Toda su actividad motora y su conducta se podía definir como ‘touretizada’, a causa de la continua interferencia de tics de todo tipo, pasos grotescos, saltos, secuencias de movimientos como dar un brinco cada cinco pasos y acto seguido tocar con la mano el suelo; todo ello aderezado con repentinas y agudas vocalizaciones, exclamaciones y frases estereotipadas. Uno puede imaginarse lo incómodos, inseguros y desconfiados que deberían sentirse los ‘incautos’ pacientes que acudían a su consulta para ser intervenidos por el pintoresco y exótico doctor. Sin embargo, el Dr. Bennet, cuando estaba en el quirófano con el bisturí en sus manos, todo él era seguridad, precisión y dominio, sin que escapara de su control el más mínimo movimiento desajustado [3].

Algunas sensaciones físicas pueden actuar como desencadenante o potenciador de tics, por ejemplo, usar una camisa que apriete el cuello o llevar el pelo largo cayendo sobre la cara. Igualmente puede ser un desencadenante de tics el hecho de estar junto a otra persona con tics. Los tics incluso pueden persistir, aunque de forma atenuada, durante el sueño. El tic puede controlarse voluntariamente, aunque de forma limitada. Por este motivo algunas personas con el TT lo llegan a controlar casi totalmente en situaciones socialmente com-

prometidas, pero, pasada la situación de presión social, los tics se liberan de modo desenfrenado. Algunas personas refieren que sufren un notable aumento de tensión al reprimir los tics, que sólo se alivia cuando desinhiben el control voluntario y se liberan acometiendo su retahíla de tics.

Los tics motores pueden prestarse a confusión con otros movimientos repetitivos, sobre todo con las estereotipias y mioclonías. En algunas ocasiones, la distinción entre unos y otros sólo es posible tomando en consideración el contexto clínico en el cual aparecen. Ciertos movimientos complejos –por ejemplo, balanceo rítmico– que muestran algunos autistas posiblemente puede interpretarse más acertadamente como una estereotipia que como un tic. En ciertos trastornos genéticos, con un fenotipo conductual específico, se describen movimientos característicos que no deben conceptualizarse como tics. Tal es el caso del aleteo de manos en el síndrome X frágil, el movimiento de autoabrazo en el síndrome de Smith-Magenis o los movimientos de lavado de manos en el síndrome de Rett.

El inicio de los tics puede ser muy precoz, antes de los 2 años, aunque lo más común es que aparezcan alrededor de los 5 años, con tendencia a incrementarse en los años siguientes a su inicio. El curso típico es ondulante, períodos de gran exacerbación que alternan con períodos oligosintomáticos. Los períodos de exacerbación suelen coincidir, aunque no siempre, con épocas de mayor ansiedad o estrés. En cuanto al curso evolutivo, los tics motores generalmente preceden al desarrollo de los tics vocales y los tics simples a menudo preceden a los más complejos. La mayoría de los pacientes presentan la máxima gravedad de los tics durante los primeros años de adolescencia y van mejorando al avan-

Algunas sensaciones físicas pueden actuar como desencadenante o potenciador de tics, por ejemplo, usar una camisa que apriete el cuello o llevar el pelo largo cayendo sobre la cara. Igualmente puede ser un desencadenante de tics el hecho de estar junto a otra persona con tics.

Tabla II. Criterios diagnósticos del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR)* para el trastorno de Tourette.

- A. En algún momento a lo largo de la enfermedad ha habido tics motores múltiples y uno o más tics vocales, aunque no necesariamente de modo simultáneo. El tic es un movimiento o vocalización de carácter rápido, recurrente, no rítmico y estereotipado
- B. Los tics aparecen varias veces al día (habitualmente a brotes) casi todos los días o de forma intermitente a lo largo de más de un año, y durante este tiempo nunca ha habido un período libre de tics superior a tres meses consecutivos
- D. El inicio es anterior a los 18 años
- C. El problema no se debe a los efectos directos de una sustancia (p. ej., estimulantes) o a una enfermedad (p. ej., enfermedad de Huntington o encefalitis posviral)

zar hacia la fase más tardía de la adolescencia o al comienzo de la edad adulta.

La tabla II muestra los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, donde se ha excluido, tal como se ha señalado anteriormente, el criterio de malestar o deterioro significativo social, laboral o de otros aspectos importantes de la actividad cotidiana.

En el DSM 5 es muy probable que el término ‘estereotipado’, incluido en la definición de tic, sea eliminado con el fin de evitar que se confundan las estereotipias con los tics. También parece que se eliminará el requerimiento de un período libre de tics no superior a tres meses consecutivos, pues no parece que el hecho de haber estado libre de tics durante este período sea una condición contrapuesta al carácter crónico de los tics. Por otra parte, resulta difícil determinar con un mínimo de precisión la duración de un intervalo absolutamente libre de tics. Otro cambio previsible en la próxima versión del DSM es la eliminación de la frase ‘habitualmente a brotes’, pues no es una condición crítica para el diagnóstico. Seguramente también se elimine la referencia al metilfenidato como posible desencadenante [4].

Tabla III. Trastornos de tics distintos del trastorno de Tourette.

Trastorno crónico de tics motores o fónicos

Mismos criterios diagnósticos que para el trastorno de Tourette, pero no pueden coexistir tics motores y tics fónicos. Tanto si son motores como fónicos pueden ser simples o múltiples

Trastorno de tics transitorios

Mismos criterios diagnósticos que para el trastorno de Tourette, pero no se cumple el criterio de una duración superior a un año

Probablemente el DSM 5 incluirá dos nuevas categorías diagnósticas que no figuran en el DSM-IV-TR: trastorno de tics causado por una enfermedad general y trastorno de tics inducido por una sustancia.

Cuando un individuo presenta tics y no se cumplen los criterios del TT, se puede diagnosticar de trastorno crónico de tics motores o fónicos o trastorno de tics transitorios. La tabla III muestra los criterios que diferencian estos trastornos del TT.

Epidemiología

Hasta fechas relativamente recientes se contemplaba el TT como un trastorno raro. Un estudio epidemiológico realizado en 1986 estimaba una prevalencia del 0,05% para la población en edad escolar [5]. Tras la supresión del criterio referente a la generación de malestar o deterioro, los datos sobre prevalencia se incrementaron en niños y adolescentes entre 5 y 18 años hasta el 0,4-3,8% [6,7]. Acumulando los datos aportados por los estudios más recientes se concluye que alrededor del 1% de la población infantil se puede incluir en el TT [8-11]. El diagnóstico del TT en pacientes con síntomas leves se sustenta en el hecho de que en una misma familia coinciden formas graves y formas leves, además de hallar la misma comorbilidad en ambos casos. Los niños presentan el trastorno cuatro veces más que las niñas [12].

Bases cognitivas

La capacidad de inteligencia global no difiere entre las personas con TT y la población general [13]. No obstante, es muy común detectar disfunciones ejecutivas asociadas a este trastorno. Puesto que existe una elevada comorbilidad entre el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y el TT, surge la duda sobre el origen de las disfunciones ejecutivas. Tomando en consideración que el TDAH es un trastorno con un gran componente disejecutivo, cabe la posibilidad de que los problemas cognitivos del TT puedan estar vinculados, de forma exclusiva, a dicha comorbilidad. Un aspecto disejecutivo que parece estar asociado, de modo independiente, a ambos trastornos es el déficit en el control inhibitorio. Este déficit forma parte del núcleo disejecutivo propio del trastorno atencional. Puesto que el tic también puede explicarse como una falta de control inhibitorio, se podría inferir que dicho mecanismo puede generar, por un lado, la sintomatología del TDAH y, por el otro, los tics y la conducta impulsiva del TT. Sin embargo, los escasos estudios neuropsicológicos que han pretendido abordar este aspecto apuntan en sentido opuesto. Roessner et al compararon cuatro grupos: TT puro, TDAH puro, TDAH/TT y grupo control. Concluyeron que el TT puro no difiere en funciones ejecutivas del grupo control, y que el TDAH/TT no difiere del grupo con TDAH [14]. Estos datos, junto a estudios posteriores, apuntan a que el TT no modula, *per se*, las características neuroanatómicas, neurofisiológicas y neuropsicológicas del TDAH comórbido [15,16].

Al margen de las disfunciones ejecutivas apreciadas en el TT, que se supone están vinculadas a la comorbilidad con el TDAH, se ha descrito otro tipo de alteración cognitiva, que parece más genuina del TT. Se trata de la disfunción en el aprendizaje procedimental, llamado también aprendizaje de hábitos o aprendizaje declarativo [17,18]. A partir de estudios basados en lesiones del sistema neocórtex en animales y en humanos, se ha podido individualizar dicho aprendizaje, al margen del aprendizaje basado en la memoria adquirida a

través de la experiencia consciente [19]. Incluye habilidades que se realizan de forma automática, tanto motoras como cognitivas. Dichos aprendizajes son decisivos para que el individuo se maneje eficientemente dentro de su entorno. La automatización de los procesos básicos permite liberar recursos cognitivos conscientes que de este modo pueden implicarse en otras tareas. Algunos ejemplos de aprendizaje procedimental son: la conducción de vehículos, atarse los zapatos o pelar una manzana. La memoria procedimental es un sistema que subyace en la adquisición, mantenimiento y uso de habilidades motoras y cognitivas complejas. En pacientes con una enfermedad que afecte a los ganglios basales, como la enfermedad de Huntington o de Parkinson [20], se han hallado graves déficit en aprendizajes procedimentales. En el TT se ha demostrado un tamaño menor en el núcleo caudado y existe además una sólida evidencia de que está alterado el funcionalismo de los ganglios basales y de los circuitos corticoestriados-talamocorticales. Estas bases anatómicas y funcionales son coherentes con los déficit en el aprendizaje procedimental hallados en pacientes con TT [21].

Bases neurobiológicas

Los ganglios basales, como parte integrante de circuitos corticoestriados-talamocorticales, están fuertemente implicados en la disfunción cerebral responsable del TT. Ello se debe a la actividad de los ganglios basales como sistema operativo que regula la relación entre el córtex frontal y las estructuras periféricas (nervios y músculos ejecutores de los actos voluntarios), en la realización de actos volitivos (Figura). Una de las funciones de los ganglios basales es la incorporación y regulación de la expresión de fragmentos secuenciales de conducta, tales como movimientos automatizados o pensamientos. Dichos fragmentos de conducta automatizada facilitan la realización ágil y eficiente de actos voluntarios complejos, obviando la necesidad de tener que programar constantemente pequeños patrones de conducta moto-

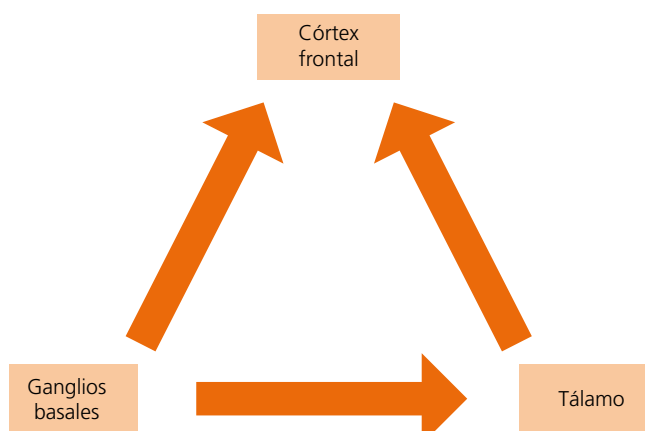


Figura. Circuitos corticoestriados-talamocorticales implicados en el trastorno de Tourette.

ra. Los ganglios basales facilitan a otras partes del cerebro su ejecución, combinación e inhibición. Constantemente se requiere activar o inhibir tales conductas au-

tomáticas. En el TT un grupo de neuronas de los ganglios basales fracasan en la inhibición de determinados movimientos o conductas no funcionales. Como resultado, dichas conductas emergen en forma de tics. Circuitos de otras partes del cerebro, incluidos los que están involucrados en el movimiento, las sensaciones y las emociones, también discurren a través de los ganglios basales. Aunque los circuitos circulan mayormente en paralelo a través de los ganglios basales, algunas neuronas se ex-

tienden a través de los circuitos y causan alteraciones en la transmisión debido a la interferencia de señales entre los diferentes canales. Esto puede explicar la ra-

Los ganglios basales están muy implicados en la disfunción cerebral responsable del trastorno de Tourette, al facilitar a otras partes del cerebro la ejecución, combinación e inhibición de actos automáticos. Una de las funciones de los ganglios basales es incorporar y regular la expresión de fragmentos secuenciales de conducta, tales como movimientos automatizados o pensamientos.

zón por la cual los tics se incrementan cuando uno está ansioso, estresado o cansado. Si bien no está claro cuáles son las partes de los núcleos basales disfuncionales, es bien sabido que la dopamina está involucrada, puesto que los fármacos que bloquean los receptores de dopamina son eficaces en el TT. Si bien la mayoría de investigadores señala a la dopamina como principal neurotransmisor implicado en el origen del TT, también se han descrito alteraciones noradrenérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas, gabérgicas y peptidérgicas.

Bases genéticas

Los estudios en familias han demostrado que el TT tiene una fuerte agregación familiar [22]. El riesgo de TT para los familiares de primer grado de personas afectadas oscila entre el 9,8 y el 15%, que se incrementa hasta el 15-20% si se toma en consideración cualquier forma de tics. Los estudios en hermanos gemelos también han demostrado la implicación genética en la transmisión. Se ha hallado una concordancia del 50 al 70% (el 75-90% para cualquier forma de tics) para gemelos monocigóticos frente al 8-10% (el 23% para los tics en general) en gemelos dicigóticos [23]. Puesto que la concordancia en monocigóticos no es total, se ha sugerido la implicación de factores epigenéticos que interactúan con genes de susceptibilidad para el TT. Inicialmente se había sospechado una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta [24].

Estudios posteriores hicieron pensar en un modelo de herencia más complejo al evidenciarse una base genética común para el TT, los tics crónicos y el TOC [25]. El modelo genético actualmente más aceptado se basa en la implicación de uno o unos pocos genes de

El modelo genético actualmente más aceptado se basa en la implicación de uno o unos pocos genes de efecto potente, y un fondo multifactorial donde están implicados varios genes de efecto menor que interactúan con factores ambientales.

efecto potente, y un fondo multifactorial donde están implicados varios genes de efecto menor que interactúan con factores ambientales. Dicha complejidad se incrementa si se tiene en cuenta que algunas variantes genéticas afectan no sólo a la expresión del TT, sino también a trastornos comórbidos como el TOC [26]. Por esta razón se ha sugerido un mismo fenotipo para TT y TOC. Una postura intermedia propone incluir en una misma categoría TT, tics motores crónicos, tics fónicos y TOC. Estas dificultades para definir un fenotipo fijo del TT han complicado mucho los estudios genéticos. Otro factor de confusión parte del hecho de poder definir los endofenotipos de formas distintas, incluyendo datos electrofisiológicos, neuropsicológicos o de neuroimagen. Estudios con marcadores de ácido desoxirribonucleico en poblaciones generales han identificado *loci* de riesgo en 2p, 4q, 5q34, 10p15, 17q y 13q12 [27-29].

Estudiando las similitudes en los genes implicados en el TT y en el TDAH, se descubrió una elevada prevalencia del alelo D2 A1 tanto en sujetos con TT como con TDAH [30]. Éste es el primer gen que ha demostrado su implicación tanto en el TT como en el TDAH. Luego se identificaron otros genes que también desempeñan un papel significativo en el TT y el TDAH. Son el *DBH* (dopamina beta-hidroxilasa) y el *DAT1* (transportador de dopamina), que junto con el gen *DRD2* tienen efectos aditivos. En este estudio se encontró que aquellos sujetos que heredaron los alelos relevantes de los tres genes tenían puntuaciones más elevadas de gravedad para tics, TDAH, trastorno negativista desafiante, trastorno disocial, TOC, síntomas maníacos y abuso de sustancias. Aquellos sujetos que no heredaron ninguno de los marcadores fueron los que obtuvieron las puntuaciones más bajas en las escalas de gravedad de síntomas [31].

Entre los factores ambientales epigenéticos cabe citar: problemas perinatales, factores psicosociales y procesos autoinmunes causados por infecciones estreptocócicas [32]. Los estudios con gemelos han mostrado que el hermano de más bajo peso al nacer tiene mayor riesgo de mostrar síntomas del TT [33]. En el mismo sentido influyen las complicaciones obstétricas en general, el es-

trés materno y el consumo de tabaco durante la gestación [34,35]. La posible implicación de las infecciones estreptocócicas ha dado lugar a la hipótesis del controvertido grupo de trastornos agrupados bajo la denominación de PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*).

Etiología

Si bien casi siempre la causa del TT es genética, en todo paciente con este diagnóstico se debe contemplar la posibilidad, rara pero digna de tenerse en cuenta, de hallarse ante un TT secundario. La tabla IV enumera las principales causas de TT o tics crónicos secundarios que deben descartarse mediante la historia clínica y la exploración neurológica.

Una situación relativamente común, que puede generar algunas dudas, es la de un paciente sin historia previa de tics que haya iniciado un cuadro más o menos florido del TT tras la administración de metilfenidato. Esta posibilidad, ya comentada en el capítulo sobre el TDAH, puede plantear dudas sobre la etiología de los tics. En estos casos, lo más probable es que los tics estén vinculados a la frecuente comorbilidad entre el TDAH y el TT. Si se toma en consideración que el curso natural del TT es ondulante, posiblemente la aparición de los tics esté vinculada a un período natural de exacerbación de tics, previamente inadvertidos, o a un primer brote; sin embargo, dado que el metilfenidato puede, en casos raros, actuar como potenciador de tics, es prudente la reducción de la dosis o su sustitución por atomoxetina.

Las otras causas son excepcionales, y su diagnóstico se basa en el cuadro de las manifestaciones neurológicas acompañantes.

Comorbilidad

El TT, al igual que ocurre comúnmente con los trastornos del neurodesarrollo, suele presentarse asociado a

Tabla IV. Causas de tics secundarios.

Trastorno	Síntomas compartidos	Diagnóstico
Enfermedad de Huntington (muy rara en el niño)	Corea, tics distónicos	Herencia autosómica dominante > 30 repeticiones CAG
Neuroacantocitosis (rara y no antes de los 15 años)	Movimientos de la boca, disonía y tics fónicos y motores	> 15% de acantocitos y elevación de la creatinina sérica
Tics inducidos por fármacos	Tics motores y fónicos	Historia de administración del fármaco
Enfermedad de Wilson	Disonía y tics distónicos	Disminución de la ceruloplasmina sérica, anillo de Kayser-Fleischer en el examen oftalmológico

otros trastornos. Esto ocurre en el 88% de los casos [12], por lo que, una vez más, cabe afirmar que la forma pura del TT es la forma menos común del TT. En la tabla V se mencionan los trastornos más habitualmente asociados al TT.

Los recientes avances, derivados de estudios de neuroimagen, genética molecular y valoración neurocognitiva apuntan hacia la existencia de genotipos específicos asociados a fenotipos conductuales que configuran distintos patrones de comorbilidad. La elevada tasa de comorbilidad sugiere mecanismos neurobiológicos compartidos entre el TT y el trastorno comórbido correspondiente.

Es muy frecuente la asociación del TT con problemas obsesivo-compulsivos, ya sea en su forma clínica completa como TOC o simplemente en forma de síntomas obsesivo-compulsivos (TOC subclínico), que deben considerarse formas incompletas del TOC. Alrededor de la mitad de pacientes con TT muestra TOC subclínico, y el 30% cumple los criterios diagnósticos de TOC [36]. Dicha sintomatología suele ser de aparición más tardía que los tics, generalmente al inicio de la adolescencia. Los síntomas obsesivos pueden corresponder a cualquier tipo de actividad mental: palabras, pensamientos, ideas, preocupaciones, miedos, evocación de imágenes o representación mental de sonidos (p. ej., melodías o canciones). Se comportan como impulsos

mentales que se introducen en el curso del pensamiento consciente, de modo casi obligado y recurrente. Cuanto más se intenta alejar la obsesión de la mente mayor presencia adquiere. Los pensamientos obsesivos son absolutamente ilógicos, pero no por ello dejan de tener un contenido amenazante o inoportuno. El paciente con TOC llega a reconocer que el contenido de sus obsesiones y rituales es absurdo, pero no los puede evitar. Asimismo, a diferencia de lo que ocurre en la esquizofrenia, advierte que los síntomas que padece son el producto de su mente, y no una idea impuesta.

La interferencia de los síntomas del TOC grave en la vida del paciente puede provocar una pérdida tan significativa de tiempo que el afectado llegue a mostrar una aparente despreocupación por los problemas cotidianos de la vida real.

Los temas obsesivos son sumamente variados, complejos y pintorescos. Los contenidos de las obsesiones más frecuentes en niños y adolescentes son: contaminación, temor a hacer daño a los otros o a sí mismos (fobia de impulsión), miedo a presenciar peleas, obsesiones sexuales, escrupulosidad, religiosidad o pensamientos 'prohibidos'.

Los síntomas compulsivos consisten en la ejecución autoimpuesta y reiterada de acciones orientadas a desvanecer una duda carente de sentido, o de igual modo, llevar a cabo una conducta ritual absurda. Pueden con-

Tabla V. Trastornos comórbidos con el trastorno de Tourette.

Trastorno obsesivo-compulsivo / conducta obsesivo-compulsiva
Trastornos del espectro obsesivo-compulsivo
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad
Trastorno de ansiedad
Trastornos del estado de ánimo
Trastorno de conducta/trastorno de oposición desafiante
Trastornos del aprendizaje

sistir, entre multitud de rituales, en verificar de forma innecesaria y exhaustiva que se ha cerrado la puerta, abrir y cerrar la puerta o el interruptor un número determinado de veces, confirmar reiteradamente que se ha apagado la llave del gas, asegurarse de que no hay nadie debajo de la cama o que se ha adoptado cualquier medida preventiva para evitarlo, disponer los objetos siguiendo unas normas de simetría o de orden preestablecidos, andar siguiendo determinadas reglas –por ejemplo, no pisar las intersecciones entre baldosas, andar por los bordillos–, lavarse las manos de determinada forma o lavárselas un determinado número de veces o cada vez que se toca determinado objeto. Los rituales pueden responder a la necesidad de realizar determinada acción con el fin de evitar una amenaza imaginaria que sólo puede conjurarse mediante la materialización del ritual. La finalidad última de la compulsión es disminuir la ansiedad que generan las obsesiones.

Las compulsiones, al igual que las obsesiones, pueden quedar restringidas al terreno mental (por ejemplo, repetir una oración un determinado número de veces, contar en silencio, repetir mentalmente frases o palabras de determinado modo o tratar de pensar una idea buena que neutralice una idea mala).

En definitiva, tanto las obsesiones como las compulsiones pueden adoptar un repertorio ilimitado de formas; pero siempre responden al mismo patrón: tensión

generada por la idea de consumir el pensamiento o la acción y cierto alivio después de haber realizado la compulsión. En los niños, a diferencia de los adultos, las compulsiones tienden a aparecer antes que las obsesiones. No se sabe si esto se debe a una incapacidad por parte del niño, a causa de su inmadurez en la percepción y descripción del pensamiento obsesivo, o bien a que el TOC se inicia de modo distinto en el niño que en el adulto. El TOC del niño puede resultar egosintónico, es decir, sin malestar subjetivo. El clínico debe tener esto presente en el momento de realizar el diagnóstico, para que éste no se demore y sea adecuado.

El TOC puede adoptar una forma más específica y derivar en una conducta muy focalizada. Ello da lugar a determinados cuadros clínicos que se engloban como trastornos del espectro obsesivo-compulsivo. Dichos trastornos son: la tricotilomanía, la adicción compulsiva al juego, los trastornos alimentarios, el trastorno dismórfico corporal y la cleptomanía. Puesto que estas conductas pueden tener una entidad propia, debe investigarse si se enmarcan en un contexto de TT/TOC.

Para ello es preciso indagar sobre la historia familiar. La tricotilomanía consiste en arrancarse los pelos de determinada parte del cuerpo, lo cual puede conducir a una depilación de las cejas, las pestañas, la barba o una zona del cuero cabelludo. Ocurre, de forma aislada o asociada a TT/TOC, en el 0,02-3% de la población general. La intensidad es extraordinariamente variable y el curso, al igual que las otras manifestaciones vinculadas al TT, es ondulante. La tricotilomanía es más común cuando el TT está asociado al TOC que cuando el TT o el TOC se presentan de forma aislada.

El TDAH es muchas veces el motivo inicial de consulta, puesto que no es raro que los tics hayan pasado desapercibidos o no se les haya dado importancia. El

El trastorno de Tourette suele presentarse asociado a diversas comorbilidades. Las más comunes son los problemas obsesivo-compulsivos, la ansiedad y el trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

TDAH ocurre en el alrededor del 50% de individuos con TT [37,38]. Visto desde la vertiente del TDAH, el 20% de pacientes tiene comorbilidad con TT [39,40]. Estas cifras superan ampliamente las que podrían obtenerse a partir de una estimación estadística basada en la prevalencia de ambos trastornos en la población general. A medida que aumenta la gravedad del TT, aumenta la frecuencia del TDAH comórbido. Si bien los síntomas de TDAH con TT no difieren de los de TDAH aislado, el componente impulsivo suele ser más grave cuando se asocian ambos trastornos. Otro aspecto de importancia decisiva, tanto desde el punto de vista de la

El trastorno de déficit de atención/hiperactividad es muchas veces el motivo inicial de consulta, puesto que no es raro que los tics hayan pasado desapercibidos o no se les haya dado importancia.

práctica clínica como teórico, es la identificación de endofenotipos. Estudios recientes apuntan, en niños de 5 a 10 años, a un fenotipo TT/TDAH distinto del fenotipo TT sin TDAH en cuanto a comorbilidad con TOC, ansiedad, trastorno negativista desafiante, trastorno disocial y trastornos del estado de ánimo. En los

adolescentes de 11-17 años la comorbilidad asociada a TT/TDAH se mantiene para el trastorno negativista desafiante, el trastorno disocial y los trastornos del estado de ánimo [41]. Los trastornos del aprendizaje de la lectoescritura o del cálculo son más frecuentes en la población con TT que en la población general.

El trastorno disocial y el trastorno negativista desafiante también tienen una elevada prevalencia entre los individuos afectados de TT. El trastorno disocial se manifiesta por alteraciones del comportamiento donde se violan las normas sociales de convivencia o los derechos de otras personas (robos, prender fuego a propiedades, amenazar con armas, etc.) y/o crueldad con animales. El trastorno disocial es más frecuente en adolescentes que en niños. Afortunadamente el 50% de los trastornos disociales remite. El trastorno negativista desafiante se caracteriza por presentar síntomas de menor

intensidad, como desobediencia a figuras de autoridad, mentiras, irritabilidad, discusiones, agresividad hacia objetos, insultos, etc.

El trastorno explosivo-intermitente es otro diagnóstico comórbido del TT. Consiste en ataques de ira incontrolada. Para algunos autores es un síntoma más del TT, como si fuera una especie de tic mucho más complejo, con su consiguiente función de descarga. En otros casos, va asociado a frustraciones en personalidades narcisistas, obsesivas, paranoides y esquizoides.

Los síntomas de ansiedad se detectan en un 80% de los pacientes con TT. Los más comunes son: problemas del sueño, miedos, aprensión, inseguridad, somatizaciones, tensión, inquietud motora, preocupaciones y falta de concentración. Algunos pacientes con TT muestran sintomatología ansiosa relativamente inespecífica, mientras que otros cumplen los criterios diagnósticos para alguno de los trastornos de ansiedad definidos en el DSM. Las formas clínicas de ansiedad observadas en el TT son: crisis de pánico/trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad vinculada a la medicación, fobias y trastorno de ansiedad de separación. Los pacientes con TT grave son más propensos a padecer trastornos de ansiedad [42]. Puesto que existe un solapamiento sintomático entre la ansiedad y el TDAH, es necesario intentar determinar en qué medida ciertos síntomas se derivan de la ansiedad o del TDAH; sobre todo teniendo en cuenta que la intervención terapéutica difiere notablemente en uno u otro caso.

Los trastornos del estado de ánimo pueden obedecer a distintos patrones: trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo vinculado a la medicación. La comorbilidad con el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar quizá dé lugar a las formas más graves del TT, pues es la que comporta más ingresos hospitalarios [43]. El caso descrito en el inicio de este capítulo corresponde a un caso de TT con comorbilidad para trastorno bipolar. Los síntomas que orientan el trastorno bipolar son: la grandiosidad, la euforia, la hipersexualidad, la fuga de ideas y los episodios de irri-

tabilidad incontrolada o tristeza. Estos síntomas se manifiestan de forma cíclica, aunque los ciclos depresivos y/o maníacos, en la edad infantil, pueden ser sumamente fugaces. En la edad prepuberal, las manifestaciones del trastorno bipolar no se inician de forma brusca ni tienen un curso fásico, como ocurre en la adolescencia tardía y en la edad adulta. Se presenta como un cuadro clínico ‘atípico’, en el que los síntomas maníacos se mezclan con los depresivos. Su curso clínico es crónico, son frecuentes las presentaciones mixtas (síntomas depresivos y maníacos a la vez) y a menudo se presenta en forma de ciclos rápidos (cambios bruscos de humor dentro de un mismo día). No es infrecuente que aparezcan ataques de irritabilidad desmesurados (‘tormentas afectivas’) en respuesta a estresores mínimos. La intensidad y duración de la irritabilidad bipolar es mayor que la del trastorno depresivo y la del trastorno negativista desafiante. En los adolescentes bipolares hay una alta prevalencia de síntomas psicóticos (delirios de grandeza, delirios paranoides incongruentes con el estado de ánimo y alucinaciones) y conductuales graves, como enfrentamiento a la autoridad. Estos síntomas pueden conducir a un diagnóstico erróneo de esquizofrenia o trastorno de conducta, respectivamente.

Los trastornos del espectro autista también pueden ir asociados al TT. Posiblemente la relación entre estos dos grupos de trastornos sea más importante de la que se pueda deducir a partir de las escasas publicaciones que los relacionan. Los tics, especialmente los tics complejos, pueden ser difíciles de separar de las estereotipias propias de los trastornos del espectro autista. Igualmente, las manifestaciones de inatención y la consecuente desconexión o aislamiento, propios del TT con TDAH pueden contribuir a la dificultad para identificar límites entre conductas vinculadas a TT y conductas del trastorno del espectro autista. Algo parecido ocurre con las conductas obsesivas, que, aunque sean de naturaleza distinta, pueden estar presentes tanto en los trastornos del espectro autista como en el TT/TOC. Se ha sugerido una prevalencia mínima del TT entre los trastornos del espectro autista del 8,1% [44,45]. Esta

elevada prevalencia del TT no se relaciona con la gravedad del trastorno del espectro autista, pues se presenta con la misma frecuencia entre niños con trastorno autista que con trastorno de Asperger.

Diagnóstico

El diagnóstico del TT ofrece pocas dificultades. Basta con detectar o interrogar sobre la presencia de tics motores y tics fónicos, además de precisar el curso crónico de éstos. La ausencia de tics durante la entrevista no excluye el diagnóstico. El paciente puede reprimirlos durante un cierto período. Además, su curso es intermitente: fluctuante o ‘a ráfagas’. Sin embargo, tal como se ha señalado, más del 90% de pacientes con TT presenta alguna comorbilidad. Ello obliga a descartar cada una de las comorbilidades apuntadas mediante el interrogatorio sobre los síntomas de cada una de ellas. Tampoco debe perderse de vista que la ausencia de una determinada comorbilidad no excluye la posibilidad de que aparezca más tarde.

Puesto que el TT casi siempre tiene un origen genético y familiar, la constatación de los antecedentes familiares es un dato que facilita el diagnóstico. Entre los antecedentes debe indagarse no sólo sobre la historia de tics, sino también sobre cualquiera de las comorbilidades. No es infrecuente, dada la heterogeneidad genética y el carácter poligénico, hallar en la misma familia casos, tanto aislados como comórbidos, de TDAH, TOC o ansiedad.

Obviamente, el diagnóstico de TT no exige ningún examen complementario. El uso del electroencefalograma, pruebas de neuroimagen, estudios metabólicos o genéticos sólo está justificado cuando existe una fun-

El diagnóstico de trastorno de Tourette ofrece pocas dificultades. Basta con detectar o interrogar sobre la presencia de tics motores y tics fónicos, además de precisar el curso crónico de éstos. La ausencia de tics durante la entrevista no excluye el diagnóstico.

dada sospecha sobre alguna de las entidades enumeradas en la tabla IV.

PANDAS

El acrónimo PANDAS fue acuñado en 1998 por Swedo et al [46], con el fin de agrupar los casos de TT/TOC cuyo origen era supuestamente la respuesta inmunológica a una infección por estreptococo A betahemolítico. La presunción de que podía haber una relación entre dicha infección y el TT partió de la observación de Kiessling et al en 1993 al apreciar un incremento de tics en la ciudad de Providence (Estados Unidos) tras una epidemia de infecciones por estreptococo A betahemolítico [47]. Tomando como base estudios posteriores, se propusieron cinco criterios para diagnosticar PANDAS:

- Presencia de un trastorno de tics o TOC según los criterios del DSM-IV.
- Inicio prepuberal de los síntomas.
- Inicio brusco de los síntomas y/o un curso episódico con exacerbación abrupta, interferida con períodos de remisión completa o parcial.
- Evidencia de asociación temporal entre el inicio, o la exacerbación, de los síntomas e infección estreptocócica previa.
- Movimientos inesperados (hiperactividad motriz y movimientos coreiformes) durante la exacerbación de los síntomas [46].

La base fisiopatológica propuesta para el PANDAS es una reacción cruzada a los anticuerpos antiestreptocócicos en individuos susceptibles. Se trataría del mismo mecanismo capaz de producir la fiebre reumática, en cuyo caso los anticuerpos generan una reacción inflamatoria en el tejido cardíaco y las articulaciones. De igual modo, si los anticuerpos atraviesan la barrera hematoencefálica pueden afectar a la función de los ganglios basales y producir la corea de Sydenham. Un estudio, que no se ha replicado, aportaba una buena respuesta al tratamiento con plasmaféresis y a la inmuno-

globulina endovenosa como acción dirigida a eliminar los potenciales anticuerpos [48]. En sentido contrario, un estudio reciente que utilizaba técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia no ha conseguido hallar diferencia en la localización y la reactividad de los anticuerpos en individuos diagnosticados de PANDAS, TT o controles [49]. A pesar de que se han aportado datos a favor de esta entidad, muchos autores ponen en duda su existencia o piensan que se requieren estudios más concluyentes [36]. La duda, todavía no resuelta, es si el PANDAS es una entidad definida o simplemente representa una reacción inespecífica en personas susceptibles a los tics o síntomas obsesivos, en los que subyace, por lo tanto, una labilidad genética para el TT/TOC. Tampoco existe una evidencia de que el tratamiento o la profilaxis de infecciones estreptocócicas con penicilina mejoren el pronóstico de los pacientes supuestamente afectados de PANDAS.

Tratamiento

El aspecto más importante consiste en determinar qué aspectos del trastorno y de su comorbilidad merecen tratarse y cuál es la prioridad. Es muy común que el problema más acuciante sean las manifestaciones cognitivas y conductuales derivadas del TDAH, en tanto que los tics no representen un problema real para la vida cotidiana. La misma reflexión es válida para los síntomas de TOC o ansiedad. Los programas psicoeducativos dirigidos a padres, propuestos para tratar a niños con trastorno negativista desafiante, pueden ser útiles cuando este problema está en primer plano.

A pesar de haberse aportado datos a favor de la existencia del PANDAS como entidad clínica, muchos autores mantienen dudas sobre su existencia. La duda, todavía no resuelta, es si el PANDAS es una entidad definida o simplemente representa una reacción inespecífica en personas con una labilidad genética para el trastorno de Tourette/trastorno obsesivo-compulsivo.

El aspecto más importante del tratamiento para los niños con trastorno de Tourette consiste en determinar qué aspectos del trastorno y de su comorbilidad merecen tratarse. Es muy común que el problema más acuciante sean las manifestaciones cognitivas y conductuales derivadas del trastorno de déficit de atención/hiperactividad, en tanto que los tics no representen un problema real para la vida cotidiana.

Igualmente interesante es el tratamiento cognitivo-conductual del TOC, basado en la exposición a los estímulos críticos y la prevención de la respuesta mediante el bloqueo de la respuesta condicionada. Dichas técnicas, aunque menos eficaces que en los adultos, también pueden resultar útiles para la población infantil [50]. Además, se están desarrollando técnicas de entrenamiento en la reversión de hábitos como tratamiento de los tics. Ello implica diversos componen-

tes, tales como incrementar la conciencia del tic antes de su expresión, la automonitorización, el entrenamiento en la relajación y las respuestas competitivas [51].

Los fármacos que se han mostrado eficaces en el control de los tics son los antipsicóticos con acción bloqueante postsináptica. Los más estudiados son el haloperidol, la pimocida y la risperidona. El haloperidol y la pimocida son antipsicóticos clásicos con efectos secundarios importantes: discinesia, distonía, acatisia, parkinsonismo, embotamiento cognitivo, aumento de peso, sedación, disfonía y fobia social. La dosis de haloperidol oscila entre 1 a 4 mg/día en una o dos tomas. Las dosis de pimocida suelen oscilar entre 1 y 4 mg en una sola dosis. En los pacientes tratados con pimocida se recomienda un electrocardiograma, repetido periódicamente por sus posibles efectos en la prolongación del intervalo QT. En niños tratados con pimocida, se debe tener precaución en administrar fármacos inhibidores del citocromo hepático 3A4, tales como la eritromicina, puesto que se puede producir un importante incremento en el nivel de pimocida.

A causa de sus efectos secundarios, los antipsicóticos clásicos prácticamente se han abandonado en el trata-

miento de los tics en la infancia y se han sustituido por los antipsicóticos atípicos. Entre ellos el más utilizado actualmente es la risperidona, generalmente en dosis entre 1 y 3 mg, repartidas en dos tomas. La risperidona ha mostrado una eficacia similar a la pimocida [52], con menos efectos secundarios. Los efectos secundarios más comunes son: el aumento de peso, la sedación y la incontinencia urinaria. Debe controlarse periódicamente el colesterol, los triglicéridos, la glucemia y la prolactina. Los otros antipsicóticos atípicos (ciprasidona, olanzapina y aripiprazol), aunque menos estudiados en la población infantil para el tratamiento de los tics, también pueden resultar eficaces. La clonidina, un α_2 -agonista, en dosis de 0,15-0,3 mg/día, en tres dosis, puede ser útil, aunque su eficacia es menor que con los antipsicóticos. Sin embargo, dada su buena tolerancia y menos efectos secundarios puede ser la primera opción en niños. Se recomienda una escalada lenta de dosis para evitar la hipotensión y la bradicardia.

Un tema que se ha debatido ampliamente, y que se ha abordado en el capítulo sobre el TDAH, es la posible repercusión negativa sobre los tics del metilfenidato cuando se prescribe para el tratamiento del TDAH asociado a tics. Tal como se ha indicado, el riesgo es pequeño, sobre todo en dosis bajas, y en cualquier caso reversible. Otra opción para tratar el TDAH comórbido con tics es la atomoxetina, dado que no genera ningún efecto negativo sobre éstos.

En el caso de asociación TDAH/trastorno negativista desafiante, este último se considera una complicación del TDAH y suele responder aumentando la dosis de metilfenidato, aunque siempre bajo el riesgo de incrementar los tics. Si es necesario, se le asocia un antipsicótico temporalmente para reducir la escalada de agresividad, y poder intervenir con terapia cognitivo-conductual, en la que es imprescindible la colaboración de los padres para obtener un mínimo de resultados terapéuticos. El objetivo principal es modificar el modelo educativo-interactivo, por lo que se hace especial hincapié en cambiar el estilo coercitivo, el permisivo y el incoherente. Se recomienda a los padres fomentar la

atención positiva a sus hijos, el elogio sistemático ante conductas mínimamente positivas, mayor dedicación de tiempo especial, supervisión, expresión de sentimientos, escucha activa y establecimiento de límites con consecuencias positivas o negativas en función de si se han cumplido o no y, finalmente, la resolución de conflictos mediante el razonamiento.

Los síntomas obsesivo-compulsivos suelen mejorar con la terapia cognitivo-conductual. El TOC es un trastorno que suele tener una buena respuesta a la intervención psicológica basada en la comprensión del problema y la elaboración de estrategias que permitan neutralizar las ideas obsesivas. La segunda opción, alternativa o complementaria, son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los más utilizados son la sertralina, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y el citalopram. Puesto que su vida media es prolongada, se recomienda una escalada lenta de dosis con el fin de evitar una sobredosificación. También debe tenerse en cuenta que pueden interaccionar con la risperidona al ser inhibidores de varias de las vías hepáticas del citocromo. Ello puede generar un incremento de los niveles de risperidona. Los ISRS no requieren controles analíticos o electrocardiograma. En algunos niños pueden producir una conducta desinhibida, lo cual obliga a reducir la dosis o sustituir un ISRS por otro. En general, se puede esperar una mejoría en un 60-70% de los pacientes, aunque la remisión dista de ser total. En casos de respuesta débil puede ser útil la adición de un antipsicótico.

Bibliografía

1. Gilles de la Tourette G. Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice et accompagnée d'écholalie et de coprolalie. *Archives de Neurologie* 1885; 9: 19-42.
2. Miguel EC, Do Rosário-Campos MC, Prado HS, Do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, et al. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 150-6.
3. Sacks O. Un antropólogo en Marte. Anagrama: Barcelona; 1995.
4. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions>. [12.07.2010].
5. Burd L, Kerbeshian J, Wikenheiser M, Fisher W. A prevalence study of Gilles de la Tourette syndrome in North Dakota school-age children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25: 552-3.
6. Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res* 2008; 65: 461-72.
7. Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, Como PG, Brower C, Eapen S, et al. Prevalence of tic in school children and association with placement in special education. *Neurology* 2001; 57: 1383-8.
8. Hornsey H, Banerjee S, Zeitlin H, Robertson M. The prevalence of Tourette syndrome in 13-14-year-olds in mainstream schools. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 1035-9.
9. Kadesjö B, Gillberg C. Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 548-55.
10. Mason A, Banerjee S, Eapen V, Zeitlin H, Robertson MM. The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school population. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 292-6.
11. Kurlan R, Whitmore D, Irvine C, McDermott MP, Como PG. Tourette's syndrome in a special education population: a pilot study involving a single school district. *Neurology* 1994; 44: 699-702.
12. Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 436-47.
13. Channon S, Pratt P, Robertson MM. Executive function, memory, and learning in Tourette's syndrome. *Neuropsychology* 2003; 17: 247-54.
14. Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Rothenberger A. Executive functions in children with chronic tic disorders with/without ADHD: new insights. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16 (Suppl 1): S36-44.
15. Banaschewski T, Neale BM, Rothenberger A, Roessner V. Comorbidity of tic disorders and ADHD: conceptual and methodological considerations. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16 (Suppl 1): S5-14.
16. Denckla MB. Attention deficit hyperactivity disorder. The childhood comorbidity that most influences the disability burden in Tourette syndrome. In Walkup JT, Mink JW, Hollenbeck PT, eds. *Advances in neurology*. Vol. 99. Tourette syndrome. New York: Williams & Wilkins; 2006. p. 17-21.
17. Crespo-Eguílaz N, Narbona J. Trastorno de aprendizaje procedimental: características neuropsicológicas. *Rev Neurol* 2009; 49: 409-16.
18. Magallón S, Narbona J. Detección y estudios específicos en el trastorno de aprendizaje procesal. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S71-6.

19. Packard MG, Knowlton BJ. Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 563-93.
20. Squire LR, Kandel ER. *Memory: from mind to molecules*. New York: Scientific American Library; 1999.
21. Marsh R, Alexander GM, Packard MG, Zhu H, Wingard JC, Quackenbush G, et al. Habit learning in Tourette syndrome: a translational neuroscience approach to a developmental psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1259-68.
22. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 154-63.
23. Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 815-20.
24. Pauls DL, Leckman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 1986; 315: 993-7.
25. Scharf JM, Pauls DL. Genetics of tic disorders. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's principles and practices of medical genetics*. 5 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2001. p. 2737-54.
26. Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJ, Knowles JA, Moolman-Smook JC, et al. Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2004; 128: 175-82.
27. Zhang H, Leckman JF, Pauls DL, Tsai CP, Kidd KK, Campos MR. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Am J Hum Genet* 2002; 70: 896-904.
28. Curtis D, Brett P, Dearlove AM, McQuillin A, Kalsi G, Robertson MM, et al. Genome scan of Tourette syndrome in a single large pedigree shows some support for linkage to regions of chromosomes 5, 10 and 13. *Psychiatr Genet* 2004; 14: 83-7.
29. Paschou P, Feng Y, Pakstis AJ, Speed WC, DeMille MM, Kidd JR, et al. Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 545-60.
30. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991; 266: 1793-800.
31. Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes: *DRD2*, *D beta H*, and *DAT1*. *Am J Med Genet* 1996; 67: 264-88.
32. Zinner SH. Tourette disorder. *Pediatr Rev* 2000; 21: 372-83.
33. Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 1992; 42: 652-8.
34. Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT, Clubb M, Walkup JT, Stevenson J, et al. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 220-6.
35. Mathews CA, Bimson B, Lowe TL, Herrera LD, Budman CL, Erenberg G, et al. Association between maternal smoking and increased symptom severity in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1066-73.
36. Lombroso PJ, Scahill L. Tourette syndrome and obsessive-compulsive. *Brain Dev* 2008; 30: 231-7.
37. Khalifa N, Von Knorring AL. Psychopathology in a Swedish population of school children with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 1346-53.
38. Rothenberger A, Banaschewski T. Tic-disorders. In Gillberg C, Harrington R, Steinhausen HC, eds. *A clinician's handbook of child and adolescent psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 598-624.
39. Kadesjö B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 487-92.
40. Steinhausen HC, Nøvik TS, Balursson G, Curatolo P, Lorenzo MJ, Rodrigues Pereira R, et al. Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15 (Suppl 1): S25-9.
41. Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Freeman RD, Rothenberger A, Tourette Syndrome International Database Consortium. Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome: impact of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 16 (Suppl 1): S24-35.
42. Coffey BJ, Biederman J, Smoller JW, Geller DA, Sarin P, Schwartz S, et al. Anxiety disorders and tic severity in juveniles with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 562-8.
43. Coffey BJ, Biederman J, Geller DA, Spencer TJ, Kim GS, Bellordre CA, et al. Distinguishing illness severity from tic severity in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 556-6.
44. Baron-Cohen S, Scahill VL, Izaguirre J, Hornsey H, Robertson MM. The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: a large scale study. *Psychol Med* 1999; 29: 1151-9.
45. Baron-Cohen S, Mortimore C, Moriarty J, Izaguirre J, Robertson

- M. The prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in children and adolescents with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 213-8.
46. Swedo S, Leonard H, Garvey M, Mittleman B, Allen A, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264-71.
47. Kiessling L, Marcotte A, Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 39-43.
48. Perlmutter S, Leitman S, Garvey M, Hamburger S, Feldman E, Leonard H, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354: 1153-8.
49. Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD, Singer HS. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *J Neurol Sci* 2009; 15: 276: 45-8.
50. Team POTS. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 1969-76.
51. Piacentini J, Chang S. Behavioral treatments for tic suppression: habit reversal training. *Adv Neurol* 2006; 99: 227-33.
52. Scahill L, Erenberg G, Berlin C, Budman C, Coffey B, Jankovic J, et al. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx* 2006; 3: 192-206.