

La olanzapina mejora el corea en pacientes con enfermedad de Huntington

F.J. Jiménez-Jiménez, M. de Toledo, I. Puertas, M. Barón, M. Zurdo, B. Barcenilla

OLANZAPINE IMPROVES CHOREA IN PATIENTS WITH HUNTINGTON'S DISEASE

Summary. Introduction. *The main treatment for choreatic movements associated to Huntington's disease are the neuroleptic drugs, however, its use causes long-term troubles.* Case reports. *We describe two patients with a predominantly choreic Huntington's disease, who experience improvement of choreatic movements after introduction of olanzapine to their treatment, being this drug well tolerated.* Conclusions. *The improvement of chorea suggests that olanzapine has a dopaminergic D₂ receptors blocking action.* [REV NEUROL 2002; 35: 524-5]

Key words. *Chorea. Huntington's disease. Olanzapine.*

INTRODUCCIÓN

La olanzapina es un neuroléptico atípico con alta afinidad para receptores de dopamina, serotonina, α_1 -adrenalina y receptores muscarínicos en ratas [1], que se utiliza fundamentalmente para el tratamiento de la esquizofrenia. Dado que su unión *in vivo* a los receptores D₂ es relativamente baja [2], y que su uso raramente se asocia a la leucopenia, la olanzapina se ha propuesto como tratamiento de los efectos secundarios psiquiátricos de los fármacos dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson [3]. No obstante, se ha descrito que este fármaco puede empeorar el parkinsonismo [4,5]. Safirstein et al comunicaron la mejoría de un paciente con hemicorea al utilizar olanzapina [6], y más recientemente Bonelli et al [7] comunicaron una mejoría del corea con dosis muy altas de olanzapina en un paciente con enfermedad de Huntington. Presentamos dos pacientes con enfermedad de Huntington de predominio coreico, en los que el corea mejoró cuando recibieron tratamiento con dosis intermedias de olanzapina.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente varón de 45 años de edad, con una historia de cinco años de evolución de un cuadro progresivo de movimientos coreicos que afectaban a la cabeza, al tronco y a los cuatro miembros. No presentaba ninguna alteración cognitiva (trabajaba como ingeniero en una compañía ferroviaria) ni había estado expuesto a fármacos neurolépticos anteriormente. La madre del paciente había padecido movimientos coreicos encefálicos y faciales, que se iniciaron a los 65 años de edad, y el paciente tenía un único hermano de 48 años que presentaba un cuadro clínico similar al suyo. El examen neurológico, incluyendo tests de valoración cognitiva, fue normal salvo por la existencia de corea generalizado. Los estudios de laboratorio, consistentes en tests para la detección de causas de coreas secundarias, fueron negativos o normales, e incluyeron hemograma, VSG, frotis sanguíneo para la detección de acantocitos, anticuerpos antinucleares, títulos de ASLO, anticoagulante lúpico, hormonas tiroideas y niveles de cobre y calcio. Se realizó una resonancia magnética (RM) craneal, que fue normal, y una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de repeticiones de CAG en el gen IT-15, en la que se encontró que presentaba 46 repeticiones en el alelo superior y 19 en el inferior, por lo que se diagnosticó la enfermedad de

Huntington. Se inició el tratamiento del corea con tiapride en una dosis de 15 mg/día dividida en tres tomas, con lo que se consiguió una mejoría importante de los movimientos coreiformes, pero este fármaco se suspendió por la aparición de acatisia. El tratamiento con pimozide en dosis de 3 mg/día, repartidos en tres tomas, consiguió también una importante mejoría del corea, pero tuvo que retirarse por producir una somnolencia excesiva. Se inició entonces el tratamiento con olanzapina en dosis progresivamente crecientes, hasta 10 mg/día, divididos en tres tomas. Este fármaco se toleró bien y produjo una importante mejoría del corea, que se ha mantenido después de unos tres años de seguimiento.

Caso 2. Varón de 46 años de edad, con una historia de seis años de evolución de movimientos coreicos que afectaban a la cabeza, al tronco y a las cuatro extremidades, que ocasionaban al paciente una dificultad para desarrollar su trabajo como cocinero. Presentaba un leve déficit de memoria y no había estado expuesto a neurolépticos. Su bisabuela materna (fallecida a una edad no conocida), su abuela materna (fallecida a los 70 años), un hermano de la anterior (que se suicidó cuando comenzaron los síntomas) y su propia madre (fallecida a los 47 años) padecieron una forma generalizada de corea. La exploración neurológica y los tests cognitivos fueron normales salvo por la presencia de corea generalizado y una leve alteración en la memoria a corto plazo. Los tests de laboratorio para la detección de enfermedades causantes de corea, entre ellos hemograma y frotis sanguíneo para la detección de acantocitos, VSG, anticuerpos antinucleares, titulación de ASLO, anticoagulante lúpico, función tiroidea, estudios del metabolismo del cobre y niveles de calcio sérico, fueron normales o negativos, al igual que una RM craneal. En el estudio genético, una PCR para repeticiones de CAG en el gen IT-15 mostró 47 repeticiones del alelo superior y 16 repeticiones en el alelo inferior, por lo que se diagnosticó la enfermedad de Huntington. El tratamiento con 2 mg/día de haloperidol mejoró los movimientos coreicos, y se obtuvo una mejoría al añadir al tratamiento 37,5 mg/día de tetrabenacina. El haloperidol se retiró por la aparición de acatisia y se sustituyó por amantadina, con lo que desapareció la acatisia y no cambió la intensidad del corea. En mayo de 1995, la tetrabenacina se retiró de las farmacias españolas, y por tanto el paciente la abandonó. Se produjo un empeoramiento del corea, por lo que se añadió al tratamiento 3 mg/día de pimozide, dividido en tres tomas; ello produjo una mejoría del corea pero hizo aparecer insomnio, por lo que tuvo que retirarse. Se introdujo tiapride de forma gradual hasta alcanzar una dosis de 30 mg/día, dividido en tres tomas, y se obtuvo una importante mejoría del corea, pero también produjo somnolencia, por lo que se retiró. Entonces se introdujo olanzapina en dosis gradualmente crecientes hasta llegar a 10 mg/día, divididos en dos tomas. Este fármaco se toleró bien y produjo una importante mejoría del corea, que se ha mantenido a lo largo de 2,5 años de seguimiento.

Recibido: 17.03.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 15.07.02.

Servicio de Neurología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Félix Javier Jiménez-Jiménez. Corregidor José de Pasamonte, 24, 3.º D. E-28030 Madrid. Fax: +34 913 280 704. E-mail: fjimenezj@meditex.es

La Dra. María de Toledo Heras recibió una beca de Capacitación Específica en Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología.

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

DISCUSIÓN

Presentamos dos pacientes con corea generalizado e historia familiar de la misma patología, en los que se llegó al diagnóstico clínico de probable enfermedad de Huntington, el cual se confirmó posteriormente mediante un análisis molecular. Ambos presentaron una mejoría de su corea al recibir tratamiento con tiapride y pimozide, pero estos fármacos no los toleraron bien. Sus síntomas también mejoraron de

la misma manera con olanzapina, tratamiento que toleraron bien y que hizo mantener los resultados en el seguimiento a largo plazo.

El tratamiento del corea y de otros síntomas hiperkinéticos de la enfermedad de Huntington es complejo. El uso de agentes antidopaminérgicos, como los neurolepticos típicos, o de fármacos depletadores de la dopamina, como la tetrabenacina, puede disminuir el corea a corto plazo, pero puede provocar importantes efectos adversos [8]. Por este motivo, estos fármacos deben utilizarse únicamente cuando el corea limita las actividades del

paciente. Los efectos anticoreicos de los neurolepticos se deben probablemente al bloqueo de la acción de los receptores D₂ [8]. Aunque la olanzapina tiene una gran afinidad por varios receptores no dopaminérgicos [1], la mejoría del corea que produjo este fármaco en nuestros pacientes, junto con su eficacia previamente comunicada en individuos con hemicoorea [6] y discinesia tardía [9], así como el empeoramiento de los síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson [5], sugieren que la olanzapina tiene una acción bloqueadora de los receptores D₂.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bymaster FP, Hemrick-Luecke SK, Perry KW, Fuller RW. Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 87-94.
2. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa DC, Sharma T, Sigmundsson T, et al. Dopamine D₂ receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine: a ¹²³I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 148-53.
3. Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1085-7.
4. Jiménez-Jiménez FJ, Tallón-Barranco A, Ortí-Pareja M, Zurdo M, Porta J, Molina JA. Olanzapine can worsen parkinsonism. *Neurology* 1998; 50: 1183-4.
5. Molho ES, Factor SA. Worsening of motor features of Parkinson's disease with olanzapine. *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl 2): S256.
6. Safirstein B, Shulman LM, Weiner WJ. Successful treatment of hemichorea with olanzapine. *Mov Disord* 1999; 14: 532-3.
7. Bonelli RM, Niederwieser G, Tribl GG, Koltringer P. High-dose olanzapine in Huntington's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 91-3.
8. Marshall FJ, Shoulson I. Clinical features and treatment of Huntington's disease. In Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders: neurologic principles and practice*. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 491-502.
9. O'Brien J, Barber R. Marked improvement of tardive dyskinesia following treatment with olanzapine in an elderly subject. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 86.

LA OLANZAPINA MEJORA EL COREA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Resumen. Introducción. *El tratamiento fundamental para los movimientos coreicos asociados a la enfermedad de Huntington son los neurolepticos; sin embargo, su utilización conlleva problemas a largo plazo. Casos clínicos. Presentamos dos pacientes con enfermedad de Huntington, con corea como síntoma predominante, en los que los movimientos coreicos mejoraron tras la introducción de olanzapina, que se toleró bien. Conclusión. La mejoría del corea con olanzapina sugiere que ésta tiene una acción bloqueadora de los receptores dopaminérgicos D₂. [REV NEUROL 2002; 35: 524-5]*
Palabras clave. Corea. Enfermedad de Huntington. Olanzapina.

A OLANZAPINA MELHORA A COREIA EM DOENTES COM DOENÇA DE HUNTINGTON

Resumo. Introdução. *O tratamento fundamental para os movimentos coreicos associados à doença de Huntington é constituído pelos neurolepticos; contudo, a sua utilização comporta problemas a longo prazo. Casos clínicos. Apresentamos dois doentes com doença de Huntington com Coreia como sintoma predominante, em que os movimentos coreicos melhoraram após introdução da olanzapina, a qual foi bem tolerada. Conclusão. A melhoria da Coreia com olanzapina sugere que esta exerce uma acção bloqueadora dos receptores dopaminérgicos D₂. [REV NEUROL 2002; 35: 524-5]*
Palavras chave. Coreia. Doença de Huntington. Olanzapina.