

y autismo, que presenten o no anomalías dismórficas al examen, se les realice cariotipo de alta resolución y citogenética molecular para descartar este tipo de alteraciones cromosómicas.

Se reporta este caso con fines académico-pedagógicos dada la baja incidencia de esta patología (1:30.000 nacidos vivos) y la importancia del estudio complementario que fue realizado en esta paciente, lo que finalmente permitió llegar a un diagnóstico definitivo y por ende, ofrecer una correcta y apropiada asesoría genética a los padres.

Bibliografía

- Wandstrat AE, Leana-Cox J, Jenkins L, Schwartz S. Molecular Cytogenetic Evidence for a Common Breakpoint in the Largest Inverted Duplications of Chromosome 15. *Am J Hum Genet.* 1998;62:925–36.
- Takeda Y, Baba A, Nakamura F, Ito M, Honma H, Koyama T. Symptomatic generalized epilepsy associated with an inverted duplication of chromosome 15. *Seizure.* 2000;9:145–50.
- Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:30.
- Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M. The inv dup(15) syndrome: A clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology.* 1997;48:1081–6.
- Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome: A clinically recognizable neurogenetic disorder. *Brain Dev.* 2005;27:365–9.
- Hogart A, Leung KN, Wang NJ, Wu DJ, Driscoll J, Vallero RO, et al. Chromosome 15q11-13 duplication syndrome brain reveals epigenetic alterations in gene expression not predicted from copy number. *J Med Genet.* 2009;;46:86–93.
- Ouldim K, Natiq A, Jonveaux P, Sefiani A. Tetrasomy 15q11-q13 Diagnosed by FISH in a Patient with Autistic Disorder. *J Biomed Biotechnol.* 2007;3:615–38.
- Schluth C, Mattei MG, Mignon-Ravix C, Salman S, Alembik Y, Willig J, et al. Intrachromosomal Triplication for the Distal Part of Chromosome 15q. *Am J Med Genet.* 2005;136A:179–84.
- James PA, Aftimos S, Oei P. Partial Tetrasomy 15 Due to a Unique Inverted Triplication of Chromosome15q24-q26. *Am J Med Genet.* 2004;130A:208–10.
- Browne CE, Dennis NR, Maher E, Long FL, Nicholson JC, Silibourne J, et al. Inherited Interstitial Duplications of Proximal 15q: Genotype-Phenotype Correlations. *Am J Hum Genet.* 1997;61:1342–52.
- Bingham PM, Spinner NB, Sovinsky L, Zackai EH, Chance PF. Infantile Spasms Associated With Proximal Duplication of Chromosome 15q. *Pediatr Neurol.* 1996;15:163–5.
- Silva AE, Vayego-Lourenço SA, Fett-Conte AC, Goloni-Bertollo EM, Varella-Garcia M. Tetrasomy 15q11-q13 identified by fluorescence in situ hybridization in a patient with autistic disorder. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(2-A):290–4.

G. Gordillo-González^{a,*}, M.P. Hernández^b,
M.L. Tamayo^{a,*} y G. Osorio^b

^a *Genética Médica, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia*

^b *Unidad de Citogenética, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: giseldordillogonzalez@yahoo.com
(G. Gordillo-González).

doi:10.1016/j.nrl.2011.09.007

Discinesia orofacial aguda inducida por fenitoína

Phenytoin-induced acute orofacial dyskinesia

Sr. Editor:

En 1962 Peters publicó por primera vez un paciente con una discinesia inducida por fenitoína (DPH)¹. Aunque las discinesias son un efecto secundario muy infrecuente de los antiepilépticos, ha sido descrito en pacientes con lamotrigina, etosuximida, carbamacepina, ácido valproico², gabapentina³, felbamato⁴ y fenobarbital^{5,6}. La DPH puede producir diferentes trastornos del movimiento, como discinesia orofacial y de extremidades, temblor, asterixis, balismo, distonía y mioclonías⁷. De todos ellos el más frecuentemente descrito es la discinesia orofacial. Nosotros describimos un paciente con discinesia orofacial secundaria a tratamiento con fenitoína en monoterapia.

Varón de 80 años, diestro, con antecedentes personales de hipertensión, fibrilación auricular y marcapasos en tratamiento con acenocumarol. No tenía antecedentes familiares de epilepsia o trastornos del movimiento. Acude a la urgencia por cefalea subaguda resistente a tratamiento analgésico

convencional con exploración neurológica normal. Se realiza una TC craneal que muestra un hematoma subdural hemisférico izquierdo con leve desplazamiento de la línea media. Se realiza una craniectomía y la evacuación del hematoma. Una semana después de la cirugía el paciente sufrió una crisis tónico-clínica generalizada y se inició tratamiento con fenitoína por vía intravenosa 750 mg en bolus, seguido de una dosis por vía oral de mantenimiento de 300 mg/día. Pocas horas después del inicio del tratamiento de choque el paciente comenzó con movimientos coreo-distónicos bucales y linguales que le producían una leve disartria. En ese momento el resto de la exploración neurológica era normal. El paciente no tenía ninguna otra medicación pautada, excepto paracetamol para el dolor. Se realizó un sistemático de sangre y bioquímica que fue normal. Una nueva TC de de cráneo realizada en ese momento únicamente mostró los datos de la craniectomía frontal izquierda sin restos hemáticos. Los niveles de fenitoína en sangre fueron de 16 µg/dl (rango normal: 10-20 µg/dl). Debido a la persistencia de la discinesia orofacial y la ausencia de otras causas que pudieran justificar la aparición de los movimientos, la fenitoína se suspendió 12 h después del inicio de la clínica y se substituyó por ácido valproico 500 mg/8 h por vía oral. A raíz de suspender la DPH, la discinesia orofacial fue remitiendo hasta desaparecer del todo a los 3 días.

La discinesia orofacial aguda secundaria la administración de DPH es muy infrecuente⁸. Estos casos ocurren en cualquier rango de edad, siendo más frecuentes en jóvenes (80%). La relación con los niveles plasmáticos no es clara, pues está descrito con valores normales o por encima del rango terapéutico admitido. En el 18% de los casos ocurre tras la primera administración. El 50% de los casos hay una lesión cerebral o enfermedad neurológica subyacente⁹. Aunque hay autores que defienden que la DPH induce movimientos anormales solo en caso de lesión cerebral subyacente, la evidencia hasta el momento contradice tal asociación. En la serie¹⁰ más larga descrita, los pacientes en politerapia suponen el 68%, frente a los que están en monoterapia, que suponen el 32%.

El mecanismo por el cual la DPH induce las discinesias en este momento es desconocido¹¹. Es razonable pensar que la enfermedad de base originara una disfunción de los ganglios basales que predispusiera a desarrollar la hiperkinesia. Por otro lado, es conocido que la DPH posee actividad de agonista dopaminérgico, pues mejora los síntomas de la enfermedad de Parkinson y empeora el corea en pacientes con enfermedad de Huntington¹². Otras hipótesis fisiopatológicas planteadas tampoco son aplicables en todos los casos: toxicidad cerebral, alteraciones del metabolismo del triptófano o acumulación de este inducido por la DPH y alteraciones en la sinapsis de los ganglios basales^{13,14}. Aunque tampoco se puede descartar que este sea un efecto idiosincrásico del fármaco¹⁵. El mecanismo por el que la DPH origina diferentes movimientos anormales puede ser diferente, pero no hay datos que nos permitan diferenciarlos. Por lo tanto, la hipótesis más aceptada es que la DPH induce las discinesias por el incremento de la actividad dopaminérgica y serotoninérgica en el estriado y que pacientes con lesión cerebral subyacente o alteración funcional subclínica sean especialmente sensibles a producir este efecto secundario.

Podemos concluir que la discinesia orofacial inducida por DPH es un efecto secundario extremadamente raro, que ocurre habitualmente con niveles plasmáticos normales, no se correlaciona con la duración del tratamiento, puede ocurrir sin lesión estriatal subyacente, desaparece al retirar el fármaco y no está claro el mecanismo fisiopatológico por el que esto ocurre.

Bibliografía

1. Peters HA, Eichmann PI, Price JM, Kozelka FA, Reese HH. Abnormal copper and tryptophan metabolism and chelation therapy

- in anticonvulsant drug intolerance. *Diseases of the Nervous System*. 1966;28:97–107.
2. Lancman ME, Kelley BJ, Maister BH, Graves NM, Leppik IE. Choreiform movements associated with the use of valproate. *Arch Neurol*. 1994;51:702–4.
3. Buetefish CM, Gutierrez A, Gutmann L. Choreoathetotic movements: a possible side effect of gabapentin. *Neurology*. 1996;64:851–2.
4. Keerich JM, Kelley BJ, Maister BH, Graves NM, Leppik IE. Involuntary movement disorders associated with felbamate. *Neurology*. 1995;45:185–7.
5. Chadwick D, Reynolds H, Marsden D. Anticonvulsant-induced dyskinesias: a comparison with dyskinesias induced by neuroleptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39:121–18.
6. Lazaro R. Involuntary Movements Induced by anticonvulsant drugs. *Mt Sinai J Med*. 1982;49:274–81.
7. Shulman L, Singer C, Weiner W. Phenytoin-induced focal chorea. *Mov Disord*. 1996;11:111–4.
8. Kooiker J, Sumi SM. Movement disorder as a manifestation of diphenylhydantoin intoxication. *Neurology*. 1974;24:68–71.
9. Lee CH, Li JY. Phenytoin intoxication and upper facial dyskinesia: an unusual presentation. *Mov Disord*. 2008;23:1188–9.
10. Harrison MB, Lyons GR, Landow ER. Phenytoin and dyskinesia: a report of two cases and review of the literature. *Mov Disord*. 1993;8:19–27.
11. Nausieda PA, Koller WC, Weiner WJ, Klawans HL. Clinical and experimental studies of phenytoin-induced hyperkinesias. *J Neurol Transmision*. 1979;45:291–305.
12. Zaatreh M, Tennison M, DiCruz O, Beach RL. Anticonvulsants-induced chorea: a role for pharmacodynamic drug interaction? *Seizure*. 2001;10:596–9.
13. Yoshida M, Yamada S, Ozaki Y, Nakanishi T. Phenytoin-induced orofacial dyskinesia. *J Neurol*. 1985;231:340–2.
14. DeVeugh-Geiss J. Aggravation of tardive dyskinesia by phenytoin. *N Engl J Med*. 1978;298:457–8.
15. Nausieda P, Koller W, Klawans H, Weiner W. Phenytoin and choreic movements. *N Engl J Med*. 1978;298:1093–4.

R. García-Ramos^{a,*}, T. Moreno Ramos^b,
A. Villarejo Galende^b y J. Porta Etessam^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciaramosg@yahoo.es
(R. García-Ramos).

doi:10.1016/j.nrl.2012.02.005