

Fenotipos neurológicos asociados a la acantocitosis

R. H. Walker, MB, ChB; H. H. Jung, MD, PhD; C. Dobson-Stone, DPhil; L. Rampoldi, PhD; A. Sano, MD, PhD; F. Tison, MD, PhD, y A. Danek, MD

Resumen – Habitualmente se emplea el término «neuroacantocitosis» para designar la corea-acantocitosis autosómica recesiva y el síndrome de McLeod ligado al cromosoma X, pero existen otros trastornos del movimiento en los que también se puede encontrar acantocitosis eritrocítica como la corea *Huntington-like* de tipo 2 y la neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa. Los trastornos de las lipoproteínas séricas, como la enfermedad de Bassen-Kornzweig, forman un grupo bien diferenciado de síndromes neuroacantocíticos en los que se observa ataxia pero no otros trastornos del movimiento. Las pruebas genéticas nos han permitido distinguir entre estos trastornos, incluso cuando hay grandes similitudes entre fenotipos. Una detección adecuada es clave para dar un consejo genético preciso para controlar la aparición de complicaciones y, en el futuro, poder implementar tratamientos causales cuando se encuentren disponibles. Como sucede con otras enfermedades neurodegenerativas, los modelos animales constituyen una estrategia prometedora para el desarrollo de esos tratamientos.

NEUROLOGY 2007;68:92-98

Inicialmente se utilizó el epónimo «síndrome de Levine-Critchley»^{1,2} para referirse a la asociación de eritrocitos espinosos (EE) y trastornos motores. Actualmente se conocen estos trastornos como neuroacantocitosis (NA)³ y se pueden dividir en tres grupos: 1) los síndromes de NA «centrales» con neurodegeneración de los ganglios basales, que comprenden la corea-acantocitosis (CoAc) autosómica recesiva debida a la mutación del gen *VPS13A*^{4,6} y el síndrome de McLeod (SML) por mutación del gen *XK* del cromosoma X⁷; 2) enfermedades que se caracterizan por una disminución de las lipoproteínas, en concreto la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig) y la hipobetalipoproteinemia, cuyos rasgos característicos son la neuropatía periférica y la ataxia por degeneración de la médula espinal sin trastornos del movimiento, y 3) trastornos en los que ocasionalmente se observa acantocitosis, como la neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (NAPC)⁸ y la enfermedad *Huntington-like* de tipo 2 (EPH2)⁹. Recientemente, se ha relacionado un síndrome de NA poco frecuente, la acantocitosis hereditaria autosómica dominante con discinesias y epilepsia inducidas por esfuerzos paroxísticos (AHDIP)¹⁰ con una mutación del transportador de glucosa (A. Storch, comunicación personal). Además, también se ha descrito la existencia de acantocitosis asociadas a enfermedades mitocondriales¹¹.

En este artículo se destacan una serie de características que pueden ayudar en el diagnóstico en pacientes que presentan trastornos del movimiento en asociación con acantocitos en la morfología de la sangre periférica.

Indicadores de diagnóstico en los síndromes de NA. *Síntomas y signos.* La corea es el hallazgo clínico característico de la CoAc, el SML, la EPH2 y la NAPC, pero pueden aparecer diversos trastornos del movimiento, entre ellos distonía, con menos frecuencia parkinsonismo^{8,12-15} y menos, frecuentemente aún, tics (tablas 1 y 2; figura 1)¹⁶. En los casos «atípicos» de NAPC, que tienen menos probabilidad de ser debidos a mutaciones del gen *PKAN2*, la rigidez es más notable^{8,15}. Las discinesias bucolinguales graves con mordeduras de lengua y labios son típicas de la CoAc y menos sugestivas de SML o de los otros trastornos^{3,13,17}. La protrusión lingual repetitiva puede causar problemas con la alimentación. Las dificultades del habla, concretamente la palilalia o la disartria, son características destacadas de la NAPC^{8,15}.

Los pacientes con CoAc, SML o EPH2 a menudo presentan síntomas neuropsiquiátricos^{13,18,19} antes de que aparezcan los trastornos motores. Entre las alteraciones conductuales se encuentran la desinhibición y la tricotilomanía²⁰. Los síntomas psiquiátricos pueden incluir trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, ansiedad y agitación. Los problemas cognitivos pueden oscilar desde anomalías menores hasta la demencia, con afectación sobre todo de la memoria y las habilidades ejecutivas. Los niños con NAPC, especialmente en su forma atípica, pueden tener deterioro cognitivo y diversas anomalías psiquiátricas; en ocasiones estos trastornos pueden ser la forma de presentación la enfermedad^{8,15}.

Se observan crisis epilépticas en el 40% de los pacientes con CoAc y en el 50% de los que tienen SML¹³.

Department of Neurology (R. H. W.), James J. Peters Veterans Affairs Medical Center, Bronx, y Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; Department of Neurology (H. H. J.), University Hospital Zürich, Suiza; Garvan Institute of Medical Research (C. D.-S.), Sydney, Australia; Dulbecco Telethon Institute (L. R.), Dibrù-San Raffaele Scientific Institute, Milán, Italia; Department of Psychiatry (A. S.), Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Japón; Department of Neurology (F. T.), University of Bordeaux and Neurological Unit, University Hospital of Bordeaux, Francia, y Neurologische Klinik und Poliklinik (A. D.), Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Alemania.

Tabla 1 Resumen de las características notables y el manejo de los síndromes de neuroacantocitosis

Historial familiar	
¿Sólo enferman los hombres? ¿Tíos por parte materna? ¿No hay transmisión entre familiares varones? (SML)	
¿Consanguinidad? ¿Aislamiento geográfico? (CoAc)	
¿Transmisión autosómica dominante? (EPH2, AHDIP)	
¿Ascendencia africana? (EPH2)	
Pauta clínica	
¿Inicio en la infancia? (NAPC) ¿En la juventud? (CoAc)	
¿En hombres de mediana edad? (SML)	
¿Discinesias bucolinguales? ¿Distonía alimentaria? (CoAc)	
¿Cardiopatía? (SML)	
¿Reflejos musculares ausentes o disminuidos? (SML > CoAc)	
¿Miopatía?	
Pruebas complementarias	
¿«Ojo de tigre» en la RM? (NAPC)	
¿Neuropatía periférica en la EMG? (CoAc, SML)	
ECG, ecocardiograma, miocardiopatía, disritmia (SML)	
Imágenes abdominales, hepatoesplenomegalia (CoAc, SML)	
Análisis de sangre	
Acantocitos: suero salino y heparina (NaCl 0,9%; 10 U/ml) 1:1 mezclado con la muestra de sangre nativa, incubación 20 minutos en agitador, microscopía de contraste de fases (normal < 6,3% células espiculares) ³⁸	
¿Elevación de la CK? (SML, CoAc)	
¿Enzimas hepáticas elevadas? (SML, CoAc, excluye la enfermedad de Wilson)	
Fenotipificación de los antígenos eritrocíticos Kx y Kell utilizando anticuerpos específicos (SML)	
Análisis genético de <i>XK</i> (SML), <i>VPS13A</i> (CoAc), <i>JPH3</i> (EPH2), <i>PANK2</i> (NAPC)	
Ensayo de coreína ²¹	
Tratamiento	
Hipercesnia: tetrabenazina, neurolépticos atípicos, tiaprida, clozapina, quetiapina, ¿tratamiento quirúrgico? (considerar la inyección de toxina botulínica para las discinesias bucolinguales)	
Epilepsia: fenitoína, clobazam, valproato, gabapentina	
Miocardiopatía/disritmia (SML): tratamiento habitual	
Trastornos psiquiátricos: trátense según indicaciones	
No médico: logopedia, fisioterapia y terapia ocupacional, tratamiento de la disfagia, apoyo nutricional, dispositivos de ayuda	
Asesoramiento genético	

SML = síndrome de McLeod; CoAc = corea-acantocitosis; EPH2 = enfermedad *Huntington-like* de tipo 2; AHDIP = acantocitosis hereditaria con discinesias y epilepsia inducidas por el esfuerzo paroxístico; NAPC = neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa; RM = resonancia magnética; CK = creatincinasa; EMG = electromiografía; ECG: electrocardiograma.

Reproducido con autorización³.

Entre la población francocanadiense con CoAc, estos porcentajes son mucho más altos; las crisis del lóbulo temporal son con frecuencia la forma de presentación del cuadro en este subgrupo de pacientes, antecediendo en varios años a la aparición del trastorno motor²¹.

Ni en la EPH2 ni en la NAPC se han descrito crisis epilépticas.

Tanto en el SML como en la CoAc suele haber afectación de los nervios periféricos con abolición o disminución de los reflejos musculares. Se han notificado casos de SML en que su presentación se confundió con trastornos neuromusculares^{22,23}. En ambos trastornos puede haber signos de miopatía en la analítica, si bien los síntomas por lo general son subclínicos o leves. La neuroimagen también puede mostrar anomalías musculares²⁴.

Los estudios oculográficos en la CoAc²⁵ muestran sacadas lentas e hipométricas con frecuentes sacudidas en forma de onda cuadrada y oscilaciones similares a las que se registran en la enfermedad de Huntington (EH). La mayoría de los pacientes con NAPC típica desarrollan una retinopatía^{8,15} junto con otras anomalías en los movimientos oculares, como movimientos de seguimiento sacádicos, alteraciones en las sacadas, reflejos oculo-vestibulares anormales y respuestas pupilares también anormales²⁶.

La disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) en la CoAc puede provocar un ritmo respiratorio anormal, hipotensión ortostática y alteraciones en la motilidad digestiva²⁷. En el SML se ha descrito disfunción del SNA con hipersalivación e hipersudoración²⁸.

En aproximadamente el 60 % de los pacientes con SML se observa miocardiopatías y arritmias, pero estos trastornos no son típicos de la CoAc^{13,29}.

Demografía. En los casos típicos en que existe la mutación *PANK2*, se comprueba la aparición de estos síndromes en la infancia en edades inferiores a 10 años. En adultos jóvenes, puede presentarse con características atípicas y una progresión más lenta.

Por lo general, la CoAc se manifiesta clínicamente entre los 20 y los 40 años de edad, y muy rara vez antes de los 20 o después de los 50¹³. El paciente más joven de que se tiene noticia tenía 16 años³⁰.

El SML aparece generalmente en hombres de entre 40 y 60 años¹³. Es excepcional que las mujeres portadoras de la mutación manifiesten la enfermedad^{31,32}.

La edad de aparición de la EPH2 es variable. Como ocurre con la EH, un mayor número de repeticiones de tripletes se correlaciona con una menor edad de aparición¹⁹. El tamaño mínimo de expansión repetida en la expresión de la enfermedad es 40, si bien un paciente con 43 repeticiones estaba asintomático a los 65 años de edad³³. Hasta la fecha, todos los pacientes en quienes se ha descrito este trastorno son de ascendencia africana.

Antecedentes familiares y herencia. En las familias comunicadas por Levine se insinuaba una herencia autosómica dominante (AD) con penetrancia parcial. Se ha descrito un número reducido de pacientes japoneses con herencia AD de NA³⁴ o con herencia semidominante con manifestaciones parciales³⁵. En una familia, de la que inicialmente se dijo que tenía NA autosómica dominante³⁶, posteriormente se diagnosticó EPH2⁹. Se debe pensar en la posibilidad de EPH2 en cualquier familia con herencia y fenotipo que parezcan EH, pero que sean negativos en las pruebas ge-

Tabla 2 Resumen de las características genéticas y clínicas de los síndromes de neuroacantocitosis

Diagnóstico	Herencia	Gen	Situación	Producto de la proteína	Mutación	Acantocitosis	Análisis de sangre útiles
Corea-acantocitosis	AR	VPS13A	9q21	Coreína	Deleciones: <i>nonsense</i> , <i>missense</i> , de sitio de empalme	+++	CK elevada, PFH, ensayo de coreína ⁸²
Síndrome de McLeod	Ligada a X	XK	Xp21	XK	Deleciones: <i>nonsense</i> , <i>missense</i> , de sitio de empalme	+++	Fenotipificación completa de Kell y Kx, CK elevada, PFH
EPH2	AD	JPH3	16q24.3	Junctofilina 3	Repeticiones expandidas CAG/CTG	+ / -	-
NAPC	AR	PANK2	20p.13	Pantotenato cinasa 2	Deleciones: <i>missense</i>	+ / -	-

AR = autosómica recesiva; AD = autosómica dominante; CK = creatinina cinasa; EPH2 = enfermedad *Huntington-like* de tipo 2; PFH = pruebas de la función hepática; NAPC = neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa.

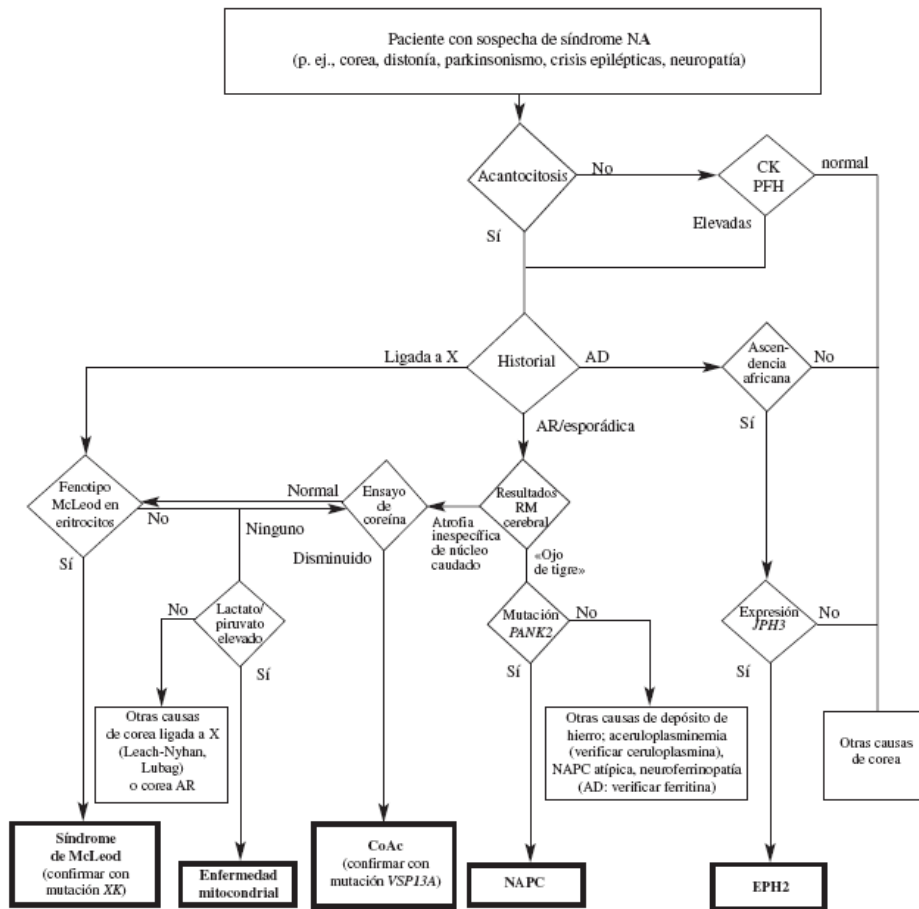


Figura 1. Diagrama de flujo para el diagnóstico de los síndromes de neuroacantocitosis (NA). Este diagrama propone unas directrices para el diagnóstico de NA, pero no debe reemplazar la opinión del médico.

AR = autosómica recesiva; AD = autosómica dominante; CK = creatinina cinasa; EPH2 = enfermedad *Huntington-like* de tipo 2; PFH = pruebas de función hepática; NAPC = neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa; RM = resonancia magnética.

néticas de la EH¹⁹. Si existen fenómenos paroxísticos (discinesias provocadas por el esfuerzo, crisis convulsivas) en pacientes con acantocitosis que por lo demás son normales, es necesario pensar en la posibilidad de AHDIP¹⁹.

Un historial familiar únicamente con hermanos o consanguíneos afectados, indicativo de herencia autosómica recesiva, sugiere un diagnóstico de CoAc. En casos raros, la pauta puede ser pseudodominante, en especial en poblaciones endogámicas, como se ha visto en una población francocanadiense³⁷. Existen varias enfermedades infantiles de herencia autosómica recesiva que pueden cursar con trastornos del movimiento; sin embargo, sólo se ha descrito hasta la fecha la coexistencia de acantocitosis en la NAPC⁹.

La herencia ligada al cromosoma X, que afecta a pares de hermanos o a sobrinos y tíos, pero sin transmisión entre hombres, es típica del SML. Es muy raro que las mujeres muestren síntomas^{31,32}. No se ha descrito acantocitosis en otros trastornos motores ligados al cromosoma X, como el síndrome de Lubag o el de Lesch-Nyhan.

Determinaciones analíticas. Morfología de la sangre periférica. La determinación de los acantocitos depende en gran medida del tratamiento de la muestra de sangre, pero puede facilitar el uso de un método estandarizado³⁸. La presencia de acantocitos puede variar con el tiempo³⁹, y su ausencia no excluye la existencia de un síndrome de NA. La exploración de los eritrocitos por medio de microscopio electrónico es el método más fiable, pero no siempre está disponible. En la EPH2⁹ y en la NAPC^{8,15} se observan acantocitos en aproximadamente el 10 % de los casos.

Bioquímica sérica. En la inmensa mayoría de pacientes con SML y en hasta el 85 % de los que tienen CoAc se encuentran valores elevados de creatinina (CK), que pueden estar presentes antes de la aparición de los signos o síntomas neurológicos como indicador de una miopatía subclínica²⁰. Este trastorno puede predisponer a la rabdomiólisis⁴⁰. Las concentraciones elevadas de CK no se asocian a EPH2, ni a NAPC ni a la EH⁴¹.

Tanto en la CoAc como en el SML a menudo se observa una elevación de las enzimas hepáticas¹³. En el SML puede aparecer una hepatoesplenomegalia que da lugar a una evaluación en busca de una hepatopatía antes del reconocimiento de los síntomas neurológicos⁴². En la CoAc, es menos frecuente que la elevación de las enzimas hepáticas vaya acompañada de hepatoesplenomegalia¹³.

En los síndromes de NA hiperkinéticos no se ven anomalías de las lipoproteínas, pero sí en la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig) y en la hipobetalipoproteinemia, en las que hay ataxia pero no otros movimientos anormales. La enfermedad denominada HARP (hipobetalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentosa y degeneración palidal)^{43,44} es debida a la mutación de *PANK2*⁴⁵⁻⁴⁷.

Marcadores antigénicos de eritrocitos. La presencia del fenotipo de McLeod, con ausencia de Kx y expresión reducida del antígeno Kell, puede determinarse en pacientes varones utilizando los anticuerpos

adecuados⁴⁸. La proteína participante, que se conoce como XK, expresa el antígeno Kx y forma un complejo covalente con la proteína Kell en las membranas de los eritrocitos. La mayoría de las mutaciones patógenas de XK provocan una proteína XK ausente, trunca o aberrante que carece de *locus* de fijación de Kell⁴⁹ y, por consiguiente, la expresión del antígeno Kell disminuye⁵⁰. No es suficiente con disponer de un informe de «Kell negativo» para diagnosticar el SML.

Pruebas neuromusculares. La neuropatía sensitivo-motora es típica tanto de la CoAc como del SML. En este último, con frecuencia se detecta neurofisiológicamente antes de la miopatía^{12,51}, pero ambas pueden coexistir^{52,53}. Los hallazgos en la velocidad de conducción nerviosa suelen ser indicativos de pérdida axonal^{12,51}, si bien en la biopsia de los nervios safenos se ha encontrado desmielinización^{52,53}. Los estudios neurofisiológicos en la CoAc indican neuropatía de predominio axonal^{32,41,55}, miopatía⁵⁵ o bien pueden resultar normales^{39,41,56,57}.

En las biopsias de nervios de pacientes con SML se ha observado pérdida de fibras gruesas mielínicas con abombamiento de los axones^{32,58,59}, lo que sugiere un proceso patológico primariamente axonal. Aunque no siempre se detecta en la electromiografía (EMG), la biopsia puede descubrir una miopatía subclínica. Son hallazgos típicos los cambios tanto neurógenos como miopáticos, por ejemplo, núcleos internalizados, variedad en el diámetro de fibras y atrofia de grupos de fibras^{33,51,61}. Se han documentado otras anomalías por medio de tinciones especiales^{12,61-63}. En la CoAc puede que los músculos también muestren variaciones en el tamaño de las fibras, con fibras anguladas más pequeñas y, ocasionalmente, fibras necróticas⁵⁸. Se ha descrito también una disminución de la densidad de las fibras mielínicas causada por la degeneración axonal crónica³². La biopsia de cuádriceps en un caso de EPH2 mostró de forma difusa fibras pequeñas con predominio del tipo 2 sin agrupamiento por tipos de fibras ni otras anomalías estructurales³⁶.

EEG y polisomnografía. Un estudio de EEG interictal en pacientes con SML mostró una lentificación del ritmo alfa sin descargas paroxísticas⁶⁴. En la CoAc, el EEG puede mostrar descargas temporales o bitemporales independientes⁵⁵, junto con crisis de inicio en el lóbulo temporal^{12,65}.

Tanto en pacientes con CoAc como con SML, la polisomnografía muestra un sueño fragmentado, con baja eficiencia, períodos totales de sueño cortos y períodos de vigilia de larga duración después de haber conciliado el sueño^{66,67}.

Neuroimagen. La neuroimagen en el SML, la CoAc y la EPH2 se parece a la de la EH^{68,69}, con marcada atrofia del núcleo caudado y del putamen y, en menor medida, de la corteza. La morfometría basada en vóxeles de las imágenes de resonancia magnética (RM) de pacientes con CoAc reveló una afectación específica del núcleo caudado⁷⁰.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) tanto en la CoAc⁷¹ como en el SML³¹ muestra un metabolismo reducido en el es-

triado, similar al que se aprecia en la EH. El metabolismo cortical es normal. En el SML, el grado de atrofia de los ganglios basales y el hipometabolismo estriatal se correlacionaron de forma aproximada con duración de la enfermedad⁸¹; sin embargo, estos hallazgos también estaban presentes en portadores asintomáticos de la mutación, tanto hombres como mujeres. En el SML, la espectroscopia por RM mostró anomalías metabólicas en diferentes regiones cerebrales fuera del estriado⁷⁹.

El hallazgo típico de la RM en la NAPC es el signo del «ojo de tigre», debido al depósito de hierro en el globo pálido⁸. Esto se puede observar también en otros trastornos que cursan con depósitos de hierro, como la aceruloplasminemia^{73,74}, la neuroferritinopatía⁷⁵ y el síndrome de Karak⁷⁶.

Neuropatología. Los hallazgos *post mortem* en la CoAc, el SML y la EH muestran atrofia del núcleo caudado, del putamen y, en menor medida, del globo pálido. En el estriado, hay una pérdida neuronal inespecífica, pero pronunciada, y gliosis astrocítica^{82,88,77-80}. Contrariamente a lo que sucede en la EH, el cuerpo calloso permanece relativamente intacto. En la CoAc se ven, además, otros cambios en la sustancia negra⁸², y se ha descrito gliosis en el tálamo⁷⁸ con atrofia moderada de los núcleos anteriores y del núcleo centro-mediano⁵⁸. Como hallazgo específico, se ha notificado una reducción del marcaje inmunohistoquímico para coreína⁷⁷.

En la EPH2, los hallazgos neuropatológicos son muy similares a los observados en la EH. Hay una moderada pérdida neuronal cortical, con inclusiones intranucleares neuronales inmunorreactivas a la ubiquitina^{86,88}.

Pruebas genéticas. La CoAc es producto de mutaciones en un gen de gran tamaño que está localizado en el cromosoma 9q21 (tabla 2)^{4,6}. El gen *VPS13A* codifica una proteína de una familia que recibe su nombre a causa de sus funciones de «*vacuolar protein sorting*» o «clasificación de proteínas vacuolares» en levaduras⁸¹. Se han descrito aproximadamente 100 mutaciones diferentes⁵ y no parece que haya una única mutación causante de la mayoría de los casos de CoAc. Se encuentran excepciones a esto en poblaciones con efecto fundacional, como las familias de CoAc francocanadiense (supresión de los exones 70 a 73)³⁷ y japonesa (supresión de los exones 60 a 61)⁶. La detección de coreína, la proteína codificada por el gen *VPS13A*, por Western blot, es una opción alternativa a la prueba genética⁸².

En pacientes con el fenotipo eritrocítico del síndrome de McLeod, puede confirmarse el diagnóstico mediante el análisis del gen *XK* en el cromosoma Xp21⁸⁸. Se ha detectado una variedad de mutaciones en diferentes localizaciones^{12,49}.

Las pruebas genéticas en busca de la EPH2 se hacen por detección de una expansión repetida de trinucleótidos en el gen *JPH3*⁸⁸ que codifica junctofilina 3, que es posible que intervenga en el transporte de calcio⁸⁸. El rango normal de repeticiones es de 6 a 27; los

pacientes con EPH2 pueden tener entre 41 y 58 repeticiones¹⁹.

El diagnóstico de NAPC se confirma mediante la detección de mutaciones en diversos loci del gen *PANK2*⁸⁴, que codifica la pantotenato cinasa 2. Una tercera parte de los pacientes diagnosticados de «NAPC atípica» tienen mutaciones del gen *PANK2*.

Tratamiento. El tratamiento de los síndromes de NA debe ir dirigido a los síntomas más problemáticos en cada paciente (tabla 1). Se puede lograr una disminución de los movimientos coreicos al reducir la función dopaminérgica utilizando neurolépticos atípicos (como tiaprida, clozapina, quetiapina) o tetrabenazina, pero esto quizá no produzca mejorías funcionales. Pueden ser útiles las medicaciones con efectos paralelos múltiples sobre los movimientos involuntarios, los síntomas psiquiátricos y las crisis epilépticas, como, por ejemplo, los antiepilépticos⁸⁵⁻⁸⁸. Para el tratamiento de la distonía focal se puede intentar realizar inyecciones localizadas de toxina botulínica, por ejemplo en el músculo geniogloso, a fin de minimizar la extrusión de los alimentos mientras se come⁸⁹.

Para el manejo de las crisis epilépticas, se han descrito buenos resultados con fenitoína, clobazam y valproato, mientras que la carbamazepina y la lamotrigina pueden hacer empeorar los movimientos involuntarios²¹.

El tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos, en especial la depresión, puede causar un impacto importante sobre la calidad de vida, y es posible que estos síntomas sean más fáciles de tratar con farmacoterapia que otros.

Para tratar la corea de diversas etiologías, se ha empleado la estimulación cerebral profunda o la lesión del núcleo subtalámico o de la parte interna del globo pálido (GPi)⁹⁰⁻⁹⁴. Los resultados del tratamiento quirúrgico en la CoAc⁹⁵⁻⁹⁷ y el SML⁹⁸ han sido dispares y persisten dudas sobre cuál es la mejor diana quirúrgica. Se han descrito mejorías con la estimulación tanto del tálamo oral ventral posterior^{95,96,98} como del GPi⁹⁸. En un paciente con CoAc, la estimulación talámica produjo una drástica y duradera reducción de los espasmos del tronco, pero no ejerció efectos claros sobre la disartria ni la hipotonía⁹⁸. La estimulación del GPi a alta frecuencia (130 Hz) empeoró el habla y la corea, pero mejoró la distonía, los eructos, la respiración discinética y las mordeduras de lengua⁹⁸. La estimulación a baja frecuencia (40 Hz) mejoró la corea, pero no la distonía.

Puesto que la miocardiopatía y las arritmias son comunes en el SML y pueden estar en el origen de las muertes súbitas observadas, es necesario vigilar a los pacientes con ECG Holter y ecocardiografías periódicas para evitar las complicaciones cardíacas.

En vista de la especial presentación antigénica de los eritrocitos del SML, la transfusión de sangre heteróloga puede ser causa de aparición de anticuerpos anti-Kell. Es necesario tener una reserva de sangre autóloga para evitar estas posibles reacciones transfusionales.

Hay que individualizar la logopedia, la fisioterapia y la terapia ocupacional a fin de mantener la independencia del paciente en cuanto a movilidad, comunicación y actividades de la vida diaria⁸⁹. El adelgazamiento puede deberse a una diversidad de causas, entre las que figuran la disfagia, las discinesias bucolinguales que dificultan la alimentación, la hiperkinesia y el deterioro cognitivo⁸⁹. Así, es vital la vigilancia estrecha del estado nutricional y de los complementos alimentarios del paciente; en ocasiones puede ser necesaria la colocación de una sonda nasogástrica.

Perspectivas de futuro. Poco se sabe sobre las funciones de las proteínas afectadas, con excepción de la pantotenato cinasa 2. La proteína homóloga de la co-reína en levaduras, Vps13p⁸¹, participa en el tráfico de determinadas proteínas, como la proteasa Kex2p⁹⁹ y podría interactuar con las homólogas de Kex2p en los seres humanos¹⁰⁰.

En los eritrocitos, XK está ligada a Kell, una proteína del grupo sanguíneo que participa en el procesamiento de la endotelina^{101,102}, pero su relación con Kell en los tejidos no eritroides no se conoce bien. El análisis de la secuencia sugiere que XK es un transportador de membrana⁸, pero su sustrato sigue siendo desconocido. Un homólogo de XK en el nemátodo *C. elegans*, llamado *ced-8*, funciona como efector de la muerte celular al controlar los tiempos de la muerte celular programada¹⁰³. Así, es posible que la disfunción de XK pueda causar una desregulación de la apoptosis.

Recientemente se ha descrito un modelo de CoAc en el ratón que cursa con acantocitosis de aparición tardía y alteraciones motoras¹⁰⁴. Los ratones con genosupresión de *JPH3* sólo exhiben una similitud limitada con el fenotipo de EPH2¹⁰⁵, lo cual puede que no sea resultado de insuficiencia en *JPH3*, sino de la acumulación tóxica del ARNm mutante¹⁰⁶. Se han creado ratones *knock-out* para *PANK2* que muestran degeneración retiniana y azoospermia, pero aparentemente no tienen afectados los ganglios basales¹⁰⁷.

Conclusiones. Los síndromes de NA son trastornos neurodegenerativos que se pueden diagnosticar cada vez con mayor exactitud. Su infrecuencia convierte en un verdadero desafío la realización de estudios sistemáticos. En el estudio de los síndromes de NA, las características comunes pueden ayudarnos a entender aspectos concretos que luego sea posible extrapolar a todo el grupo, así como a otros síndromes coreicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los integrantes de los Organizing and Program Committees del Second International Neuroacanthocytosis Symposium^{108,109}. También dan las gracias a Robin Warwick por su ayuda con la figura de este texto.

Referencias bibliográficas

1. Levine IM. A hereditary neurologic disease with acanthocytosis. *Neurology* 1964;14:272.
2. Critchley EM, Clark DB, Wikler A. Acanthocytosis and neurological disorder without betalipoproteinemia. *Arch Neurol* 1968;18:134-140.

3. Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:386-392.
4. Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, et al. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet* 2001; 28:119-120.
5. Dobson-Stone C, Danek A, Rampoldi L, et al. Mutational spectrum of the CHAC gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Eur J Hum Genet* 2002;10:773-781.
6. Ueno S, Maruki Y, Nakamura M, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet* 2001;28:121-122.
7. Ho M, Chelly J, Carter N, Danek A, Crocker P, Monaco AP. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell* 1994;77:869-880.
8. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
9. Walker RH, Rasmussen A, Rudnicki D, et al. Huntington's disease-like 2 can present as chorea-acanthocytosis. *Neurology* 2003;61:1002-1004.
10. Storch A, Brockmann K, Pekrun A. Familial acanthocytosis with paroxysmal exertion-induced dyskinesias and epilepsy (FAPED). *Akt Neurol* 2004;31:P446.
11. Mukoyama M, Kazui H, Sumohara N, Yoshida M, Nonaka I, Satoyoshi E. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with acanthocytosis: a clinicopathological study of a unique case. *J Neurol* 1986;233:228-232.
12. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol* 2001;50:755-764.
13. Rampoldi L, Danek A, Monaco AP. Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Mol Med* 2002;80:475-491.
14. Walker RH, Jankovic J, O'Hearn E, Margolis RL. Phenotypic features of Huntington disease-like 2. *Mov Disord* 2003;18:1527-1530.
15. Pellicchia MT, Valente EM, Cif L, et al. The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2005;64:1810-1812.
16. Saiki S, Hirose G, Sakai K, et al. Choreoacanthocytosis associated with tourettism. *Mov Disord* 2004;19:833-836.
17. Walker RH, Liu Q, Ichiba M, et al. Self-mutilation in chorea-acanthocytosis—manifestation of movement disorder or psychopathology? *Mov Disord* <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21156>.
18. Jung HH, Haker H. Schizophrenia as a manifestation of X-linked McLeod-neuroacanthocytosis syndrome. *J Clin Psychiatry* 2004;65:722-723.
19. Margolis RL, Holmes SE, Rosenblatt A, et al. Huntington's disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol* 2004;56:670-674.
20. Lossos A, Dobson-Stone C, Monaco AP, et al. Early clinical heterogeneity in choreoacanthocytosis. *Arch Neurol* 2005;62:611-614.
21. Al-Asmi A, Jansen AC, Badhwar A, et al. Familial temporal lobe epilepsy as a presenting feature of choreoacanthocytosis. *Epilepsia* 2005;46:1256-1263.
22. Wada M, Kimura M, Daimon M, et al. An unusual phenotype of McLeod syndrome with late onset axonal neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1697-1698.
23. Starling A, Schlesinger D, Kok F, Passos-Bueno MR, Vainzof M, Zatz M. A family with McLeod syndrome and calpainopathy with clinically overlapping diseases. *Neurology* 2005;65:1832-1833.
24. Ishikawa S, Tachibana N, Tabata KI, et al. Muscle CT scan findings in McLeod syndrome and chorea-acanthocytosis. *Muscle Nerve* 2000;23:1113-1116.
25. Gradstein L, Danek A, Grafman J, Fitzgibbon EJ. Eye movements in chorea-acanthocytosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1979-1987.
26. Egan RA, Weleber RG, Hogarth P, et al. Neuro-ophthalmologic and electroretinographic findings in pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome). *Am J Ophthalmol* 2005;140:267-274.
27. Kihara M, Nakashima H, Taki M, Takahashi M, Kawamura Y. A case of chorea-acanthocytosis with dysautonomia: quantitative autonomic deficits using CASS. *Autonom Neurosci* 2002;97:42-44.
28. Dotti MT, Battisti C, Malandrini A, et al. McLeod syndrome and neuroacanthocytosis with a novel mutation in the XK gene. *Mov Disord* 2000;15:1282-1284.
29. Kageyama Y, Kodama Y, Tadano M, Yamamoto S, Ichikawa K. [A case of chorea-acanthocytosis with dilated cardiomyopathy and myopathy]. *Rinsho Shinkeigaku* 2000;40:816-820.
30. Ueno S, Kamae K, Yamashita Y, et al. Choreoacanthocytosis with the Ehime-deletion mutation. 2004;5:39-43.
31. Jung HH, Hergersberg M, Kneifel S, et al. McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings. *Ann Neurol* 2001;49:384-392.
32. Hardie RJ, Pullon HW, Harding AE, et al. Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological and pathological study of 19 cases. *Brain* 1991; 114:13-49.

33. Holmes SE, O'Hearn E, Rosenblatt A, et al. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nat Genet* 2001;29:377-378.
34. Saiki S, Sakai K, Kitagawa Y, Saiki M, Kataoka S, Hirose G. Mutation in the CHAC gene in a family of autosomal dominant chorea-acanthocytosis. *Neurology* 2003;61:1614-1616.
35. Ichiba M, Muroya S, Tomemori Y, et al. Inheritance pattern of ChAc in a pedigree in Kagoshima, Japan. *Mov Disord* 2005;20:1678-1679.
36. Walker RH, Morgello S, Davidoff-Feldman B, et al. Autosomal dominant chorea-acanthocytosis with polyglutamine-containing neuronal inclusions. *Neurology* 2002;58:1031-1037.
37. Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Jansen A, et al. Identification of a VPS13A founder mutation in French Canadian families with chorea-acanthocytosis. *Neurogenetics* 2005;6:151-158.
38. Storch A, Kornhass M, Schwarz J. Testing for acanthocytosis—a prospective reader-blinded study in movement disorder patients. *J Neurol* 2005;252:84-90.
39. Sorrentino G, De Renzo A, Miniello S, Nori O, Bonavita V. Late appearance of acanthocytosis during the course of chorea-acanthocytosis. *J Neurol Sci* 1999;163:175-178.
40. Robinson D, Smith M, Reddy R. Neuroacanthocytosis. *Am J Psychiatry* 2004;161:1716.
41. Sakai T, Mawatari S, Iwashita H, Goto I, Kuroiwa Y. Choreoacanthocytosis. Clues to clinical diagnosis. *Arch Neurol* 1981;38:335-338.
42. Walker RH, Danek A, Jung HH, Davey R, Reid M. McLeod syndrome presenting with hepatic disease. *Mov Disord* 2005;20(suppl 10):S6-S7.
43. Malandrini A, Cesaretti S, Mulinari M, et al. Acanthocytosis, retinitis pigmentosa, pallidal degeneration. Report of two cases without serum lipid abnormalities. *J Neurol Sci* 1996;140:129-131.
44. Orrell RW, Amrolia PJ, Heald A, et al. Acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration: report of three patients, including the second reported case with hypoprebetalipoproteinemia (HARP syndrome). *Neurology* 1995;45:487-492.
45. Houlden H, Lincoln S, Farrer M, Cleland PG, Hardy J, Orrell RW. Compound heterozygous PANK2 mutations confirm HARP and Hallervorden-Spatz syndromes are allelic. *Neurology* 2003;61:1423-1426.
46. Bohlega S, Riley W, Powe J, Baynton R, Roberts G. Neuroacanthocytosis and arebetalipoproteinemia. *Neurology* 1998;50:1912-1914.
47. Ching KHL, Westaway SK, Gitschier J, Higgins JJ, Hayflick SJ. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2002;58:1673-1674.
48. Allen FH, Krabbe SM, Corcoran PA. A new phenotype (McLeod) in the Kell blood-group system. *Vox Sang* 1961;6:555-560.
49. Walker RH, Danek A, Uttner I, Offner R, Reid M, Lee S. McLeod phenotype without the McLeod syndrome. *Transfusion* 2006 (in press).
50. Redman CM, Ruseo D, Lee S, Kell, Kx and the McLeod syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999;12:621-636.
51. Witt TN, Danek A, Reiter M, Heim MU, Dirschinger J, Olsen EGJ. McLeod syndrome: a distinct form of neuroacanthocytosis. Report of two cases and literature review with emphasis on neuromuscular manifestations. *J Neurol* 1992;239:302-306.
52. Malandrini A, Fabrizi GM, Truschi F, et al. Atypical McLeod syndrome manifested as X-linked chorea-acanthocytosis, neuromyopathy and dilated cardiomyopathy: report of a family. *J Neurol Sci* 1994;124: 89-94.
53. Danek A, Tison F, Rubio J, Ochsner M, Kalckreuth W, Monaco AP. The choras of McLeod syndrome. *Mov Disord* 2001;16:882-889.
54. Deleted in proof.
55. Vance JM, Pericak Vance MA, Bowman MH, et al. Choreo-acanthocytosis: a report of three new families and implications for genetic counseling. *Am J Med Genet* 1987;28:403-410.
56. Bharucha EP, Bharucha NE. Choreo-acanthocytosis. *J Neurol Sci* 1989; 89:135-139.
57. Dubinsky RM, Hallett M, Levey R, Di Chiro G. Regional brain glucose metabolism in neuroacanthocytosis. *Neurology* 1989;39:1253-1255.
58. Alonso ME, Teixeira F, Jimenez G, Escobar A. Choreo-acanthocytosis: report of a family and neuropathological study of two cases. *Can J Neurol Sci* 1989;16:426-431.
59. Ohnishi A, Sato Y, Nagara H, et al. Neurogenic muscular atrophy and low density of large myelinated fibres of sural nerve in chorea-acanthocytosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:645-648.
60. Deleted in proof.
61. Jung HH, Russo D, Redman C, Brandner S, Kell and XK immunohistochemistry in McLeod myopathy. *Muscle Nerve* 2001;24:1346-1351.
62. Melone MA, Di Fede G, Peluso G, et al. Abnormal accumulation of tTGase products in muscle and erythrocytes of chorea-acanthocytosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:841-848.
63. Tamura Y, Matsui K, Yaguchi H, Hashimoto M, Inoue K. Nemaline rods in chorea-acanthocytosis. *Muscle Nerve* 2005;31:518-519.
64. Takashima H, Sakai T, Iwashita H, et al. A family of McLeod syndrome, masquerading as chorea-acanthocytosis. *J Neurol Sci* 1994;124:56-60.
65. Andermann F, Jansen A, Al-Asmi A, Andermann E. Epilepsy in neuroacanthocytosis. *Mov Disord* 2005;20:1680.
66. Dolenc-Groselj L, Ghorayeb I, Kobal J, Pollmacher T, Danek A, Tison F. Polysomnographic findings in neuroacanthocytosis patients. *Mov Disord* 2005;20:1679-1680.
67. Silvestri R, Raffaele M, De Domenico P, et al. Sleep features in Tourette's syndrome, neuroacanthocytosis and Huntington's chorea. *Neurophysiol Clin* 1995;25:66-77.
68. Margolis RL, O'Hearn E, Rosenblatt A, et al. A disorder similar to Huntington's disease is associated with a novel CAG repeat expansion. *Ann Neurol* 2001;50:373-380.
69. Kutcher JS, Kahn MJ, Andersson HC, Foundas AL. Neuroacanthocytosis masquerading as Huntington's disease: CT/MRI findings. *J Neuroimaging* 1999;9:187-189.
70. Henkel K, Danek A, Grafman J, Butman J, Kassubek J. Head of the caudate nucleus is most vulnerable in chorea-acanthocytosis: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2006;21:1728-1731.
71. Leenders K. Tracer imaging in basal ganglia degeneration. *Mov Disord* 2005;20:1679.
72. Dydak U, Mueller S, Sandor PS, Meier D, Boesiger P, Jung HH. Cerebral metabolic alterations in McLeod syndrome. *Eur Neurol* 2006;56:17-23.
73. Xu X, Pin S, Gathinji M, Fuchs R, Harris ZL. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann NY Acad Sci* 2004;1012:299-305.
74. Miyajima H. Aceruloplasminemia, an iron metabolic disorder. *Neuropathology* 2003;23:345-350.
75. Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001;28:350-354.
76. Mubaidin A, Roberts E, Hampshire D, et al. Karak syndrome: a novel degenerative disorder of the basal ganglia and cerebellum. *J Med Genet* 2003;40:543-546.
77. Arzberger T, Heinsen H, Buresch N, Dobson-Stone C, Danek A, Kretzschmar HA. The neuropathology of chorea-acanthocytosis: from stereology to an immunohistochemical detection of chorein. *Mov Disord* 2005;20: 1679.
78. Vital A, Bouillot S, Burbaud P, Ferrer X, Vital C. Choreo-acanthocytosis: neuropathology of brain and peripheral nerve. *Clin Neuropathol* 2002;21:77-81.
79. Brin MF, Hays A, Symmans WA, Donaldson AM, Marsh WL. Neuropathology of McLeod phenotype is like chorea-acanthocytosis (CA). *Can J Neurol Sci* 1993;20(suppl 4):234.
80. Rinne JO, Daniel SE, Scaravilli F, Harding AE, Marsden CD. Nigral degeneration in neuroacanthocytosis. *Neurology* 1994;44:1629-1632.
81. Velayos-Baeza A, Vettori A, Copley RR, Dobson-Stone C, Monaco AP. Analysis of the human VPS13 gene family. *Genomics* 2004;84:536-549.
82. Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Filippone LA, et al. Chorein detection for the diagnosis of chorea-acanthocytosis. *Ann Neurol* 2004;56: 299-302.
83. Ho M, Chelly J, Carter N, Danek A, Crocker P, Monaco AP. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell* 1994;77:869-880.
84. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-349.
85. Recio MV, Hauser RA, Louis ED, Radhakshar H, Sullivan KL, Zesiewicz TA. Chorea in a patient with cerebral palsy: treatment with levetiracetam. *Mov Disord* 2005;20:762-764.
86. D'Amelio M, Callari G, Gammino M, et al. Levetiracetam in the treatment of vascular chorea: a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60: 835-836.
87. Huang YG, Chen YC, Du F, et al. Topiramate therapy for paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Mov Disord* 2005;20:75-77.
88. Gatto EM, Uribe RC, Raina G, Gorja M, Folgar S, Micheli FE. Vascular hemichorea/hemiballism and topiramate. *Mov Disord* 2004;19:836-838.
89. McIntosh J. Speech/occupational therapy for neuroacanthocytosis: in tandem. *Mov Disord* 2005;20:1682.
90. Moro E, Lang AE, Strafella AP, et al. Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Ann Neurol* 2004;56:290-294.
91. Yianni J, Nandi D, Bradley K, et al. Senile chorea treated by deep brain stimulation: a clinical, neurophysiological and functional imaging study. *Mov Disord* 2004;19:597-602.
92. Thompson TP, Kondziolka D, Albright AL. Thalamic stimulation for choreiform movement disorders in children. Report of two cases. *J Neurosurg* 2000;92:718-721.
93. Kyriagis M, Grattan-Smith P, Scheinberg A, Teo C, Nakaji N, Waugh M. Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: treatment with intrathecal baclofen and pallidotomy. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:322-325.
94. Castelnau P, Cif L, Valente EM, et al. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005; 57:738-741.
95. Burbaud P, Rougier A, Ferrer X, et al. Improvement of severe trunk spasms by bilateral high-frequency stimulation of the motor thalamus in a patient with chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2002;17:204-207.

96. Burbaud P, Vital A, Rougier A, et al. Minimal tissue damage after stimulation of the motor thalamus in a case of chorea-acanthocytosis. *Neurology* 2002;59:1982-1984.
97. Wihl G, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Sturm V, Freund HJ. Deep brain stimulation of the internal pallidum did not improve chorea in a patient with neuro-acanthocytosis. *Mov Disord* 2001;16:572-575.
98. Burbaud P. Deep brain stimulation in neuroacanthocytosis. *Mov Disord* 2005;20:1681-1682.
99. Brickner JH, Fuller RS. SOI1 encodes a novel, conserved protein that promotes TGN-endosomal cycling of Kex2p and other membrane proteins by modulating the function of two TGN localization signals. *J Cell Biol* 1997;139:23-36.
100. Leveque C, Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Monaco A. Potential interaction partners of VPS13 proteins. *Mov Disord* 2005;20:1683.
101. Lee S, Lin M, Mele A, et al. Proteolytic processing of big endothelin-3 by the kell blood group protein. *Blood* 1999;94:1440-1450.
102. Khamlichi S, Bailly P, Blanchard D, Goossens D, Cartron JP, Bertrand O. Purification and partial characterization of the erythrocyte Kx protein deficient in McLeod patients. *Eur J Biochem* 1995;228:931-934.
103. Stanfield GM, Horvitz HR. The *ced-8* gene controls the timing of programmed cell deaths in *C. elegans*. *Mol Cell* 2000;5:423-433.
104. Tomemori Y, Ichiba M, Kusumoto A, et al. A gene-targeted mouse model for chorea-acanthocytosis. *J Neurochem* 2005;92:759-766.
105. Nishi M, Hashimoto K, Kuriyama K, et al. Motor discordination in mutant mice lacking junctophilin type 3. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292:318-324.
106. Margolis RL, Rudnicki D, Holmes SE. HDL2 pathogenesis: a possible toxic effect of the CTG repeat expansion in junctophilin-3. *Mov Disord* 2005;20:1683.
107. Kuo YM, Duncan JL, Westaway SK, et al. Deficiency of pantothenate kinase 2 (PANK2) in mice leads to retinal degeneration and azoospermia. *Hum Mol Genet* 2005;14:49-57.
108. Andermann E, Danek A, Irvine G, et al. Second International Neuroacanthocytosis Symposium: expanding the spectrum of choreatic syndromes (abstracts). *Mov Disord* 2006;20:1673-1684.
109. Walker RH, Danek A, Dobson-Stone C, et al. Developments in neuroacanthocytosis: expanding the spectrum of choreatic syndromes. *Mov Disord* 2006;21:1794-1805.