

# Endofenotipificación sensorio-perceptiva de la hiperhidrosis familiar primaria

## *Sensorio-perceptiva endophenotype of group with familial primary hyperhidrosis*

Hernán G. Hernández, Natalia Schroeder, Edgardo A. Bayona, Víctor Contreras, Fidas E. León-Sarmiento

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** la hiperhidrosis familiar primaria (HiP) es un trastorno neurológico caracterizado por excesiva sudoración, usualmente focal. Se han propuesto algunas alteraciones somatosensoriales como posibles mecanismos fisiopatológicos en esta patología; sin embargo, estas no se han investigado de forma sistemática.

**MÉTODOS:** nueve pacientes, pertenecientes a una familia con HiP, y nueve sujetos neurológicamente sanos, quienes sirvieron como controles, fueron investigados. Se realizó el test de Minor y el umbral de percepción táctil espacial (UPTC) en el grupo familiar y en los controles.

**RESULTADOS:** el test de Minor fue positivo en los sujetos clínicamente afectados y en dos individuos sin aparente sintomatología clínica de hiperhidrosis. Los UPTCs fueron más bajos en los controles que en el grupo familiar ( $1,17 \pm 0,23$  vs  $1,68 \pm 0,82$ ;  $p = 0,09$ ). Cinco, de los nueve individuos de la familia con hiperhidrosis, tuvieron UPTCs por encima del límite superior obtenido en los individuos normales ( $p < 0,02$ ), encontrándose que dos ellos afirmaban no padecer de esta patología ( $p < 0,0001$ ).

**CONCLUSIONES:** las alteraciones sensorio-perceptivas de los UPTCs encontradas, no solo, en los individuos clínicamente afectados sino en los asintomáticos constituye, *per se*, un endofenotipo. Estos resultados plantean una nueva forma de evaluar algunas enfermedades neurológicas, incluyendo la HiP, lo que podría beneficiar a los pacientes y sus familiares asintomáticos, con la aplicación de medidas preventivas y terapéuticas más tempranas y eficaces.

**PALABRAS CLAVE:** hiperhidrosis, sudoración, sistema nervioso central.

(Hernández HG, Schroeder N, Bayona EA, Contreras V, León-Sarmiento FE. Endofenotipificación sensorio-perceptiva de la hiperhidrosis familiar primaria. *Acta Neurol Colomb* 2007;23:71-76).

### SUMMARY

**INTRODUCTION:** primary hyperhidrosis (PH) is a neurological disorder characterized by excessive focal sweating in palms, soles, groins and forehead. Somatosensory disturbances seems to exist but they have not been well documented yet.

**METHODS:** nine subjects with familial primary hyperhidrosis (FPH) and nine healthy subjects were investigated. Minor's test was done in the familial group and the tactile perception threshold (TPT) was performed in both.

**RESULTS:** Minor's test was positive in the clinically affected subjects with familial primary hyperhidrosis as well as in two unaffected family members. TPTs were lower in controls than in the familial group ( $1,17 \pm 0,23$  vs  $1,68 \pm 0,82$ ;  $p = 0,09$ ). Five out of the nine subjects affected by FPH had TPTs above the superior threshold

---

**Recibido: 02/18/07. Revisado: 12/03/07. Aceptado: 04/26/07.**

Hernán G. Hernández, MD. Afiliación Clínica: Unidad de Trastornos del Movimiento y Neuromagnetismo, Sección de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. Grupo Mediciencia, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia. Natalia Schroeder, MD. Afiliación Clínica: Unidad de Trastornos del Movimiento y Neuromagnetismo, Sección de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. Edgardo A. Bayona, MD. Grupo Mediciencia, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia. Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia. Víctor A. Contreras, MSc. Grupo Mediciencia, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia. Grupo Bioeconosalud, Corporación Universitaria de Investigación y Desarrollo, Bogotá, Colombia. Facultad de Ingeniería, Universidad Sergio Arboleda, Bogotá, Colombia. Fidas E. León-Sarmiento, MD, PhD. Afiliación Clínica: Unidad de Trastornos del Movimiento y Neuromagnetismo, Sección de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. Grupo Mediciencia, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Fidas E. León-Sarmiento, MD, PhD. Calle 119 No. 9-33 (1056), Bogotá, Colombia; Tel/Fax: 4006963; E-mail: feleones@gmail.com

---

Artículo original

---

obtained in normal subjects ( $p < 0.02$ ) which was more noteworthy in two of them who did not report clinical symptoms of hyperhidrosis ( $p < 0.0001$ ).

**CONCLUSION:** perceptual abnormalities detected by mean of TPT in the clinically affected as well as in asymptomatic subjects in FPH are per se and endophenotype. These results show a new way of investigating some neurological disorders including primary hyperhidrosis which may be helpful to stablish earlier preventive and therapeutic measures than those described up to date.

**KEY WORDS:** hyperhidrosis, sweating, central nervous system

(Hernández HG, Schroeder N, Bayona EA, Contreras V, León-Sarmiento FE. *Sensoperceptual endophenotype of an group with familial primary hiperhidrosis. Acta Neurol Colomb 2007;23:71-76*).

---

## INTRODUCCIÓN

La hiperhidrosis primaria (HiP) es un trastorno neurológico con frecuencia familiar (1,2), transmitido por diversas formas de herencia (3,4). Esta patología se caracteriza por una excesiva sudoración focal, principalmente, en palmas, plantas, región inguinal y frente, entre otras (1-4).

Aunque su fisiopatología es aún motivo de debate, se han realizado algunos avances al respecto. Por ejemplo, en ciertas disautonomías, algunas de las cuales cursan con hiperhidrosis, se han encontrado alteraciones en el umbral de discriminación sensorial de dos puntos (5). De otro lado, se ha propuesto que el sistema somatosensorial de los pacientes con HiP no filtra de manera apropiada los estímulos que éste recibe, incluyendo los emocionales que, se sabe, aumentan la sudoración, produciéndose así un fenómeno maladaptativo en el sistema nervioso central, con consecuente incremento de la hidrosis (6). Esto último debido a que el hipotálamo y sus circuitos multisinápticos relacionados con el control de la sudoración, pierden la inhibición que realizan sobre las neuronas pregangliónicas, aumentando con ello la sudoración. Tales mecanismos fisiopatológicos se han tornado más evidentes luego de descubrirse un desequilibrio en la regulación plástica cortical somatosensorial de estos pacientes, cuyos resultados reportamos de manera reciente, utilizando el umbral de percepción táctil cortical (UPTC) (6,7).

El UPTC es un método novedoso que evalúa la agudeza espacial y la percepción somatosensorial en humanos, desarrollado por Jonson, Van Boven y Phillips (JVP) hace ya algunos años (8,9). Esta metodología ha sido útil para

monitorizar, por ejemplo, el efecto farmacológico de medicamentos antiparkinsonianos (10) y, a su vez, ha permitido encontrar alteraciones somato-perceptuales en diferentes trastornos del movimiento incluyendo la misma enfermedad de Parkinson (10), el blefaroespasma y la tortícolis espasmódica, entre otras distonías focales (11). El estudio de los UPTCs, también ha sido, útil para detectar alteraciones somatosensoriales en familiares asintomáticos de pacientes con diversas patologías neurológicas incluyendo algunos trastornos del movimiento (12).

Dado que la HiP tiene un alto componente familiar (1-4,6), y existen limitadas evidencias de alteraciones somatosensoriales en pacientes con esta patología, consideramos oportuno evaluar posibles alteraciones sensoperceptuales en este trastorno neurológico, tanto en los individuos con enfermedad clínicamente manifiesta como en aquellos familiares asintomáticos; de existir tales alteraciones, éstas podrían ser útiles para detectar posibles endofenotipos en la HiP. Esto permitiría, además, establecer medidas de prevención y control en familias con este trastorno que afecta, de manera notable, la calidad de vida (1,2).

## MÉTODOS

Estudiamos una familia con 13 integrantes, distribuidas en tres generaciones, de las cuales nueve participaron en todas las investigaciones realizadas. El diagnóstico clínico se basó en los criterios establecidos por la sociedad internacional de hiperhidrosis (13), la que considera que el trastorno debe: ser focal, tener una duración de por lo menos seis meses y no tener causa aparente, ser simétrico, alterar las actividades de la vida diaria, empezar antes de los 25 años,

presentar al menos un episodio de sudoración excesiva por semana, tener historia familiar. Dos de estos criterios son necesarios para hacer el diagnóstico de hiperhidrosis.

Se efectuó el test de Minor (14) en ambas manos, en estos nueve integrantes de la familia con HiP, y en las axilas de dos de ellos. Brevemente, para realizar este test se aplica una solución de yodo que contiene, al menos, un 10% de polivinilpirrolidona, en el área a evaluar y a la cual al secarse, se le agrega almidón. La secreción de las glándulas sudoríparas que contiene yodo reacciona con el almidón, produciendo un cambio de coloración en el área afectada, que puede llegar a ser púrpura o aun negro. De otro lado, el estudio de los UPTCs se efectuó utilizando las hemisferas surcadas de JVP (6,8,9) (Figura 1) colocadas en la punta del dedo índice de la mano dominante, descrita por el mismo sujeto. Cada hemisfera se aplicó 20 veces por aproximadamente dos segundos, en dos posibles orientaciones a saber perpendicular o paralela al dedo índice. La orientación de los surcos se definió por una tabla de números aleatorios. El ancho de los surcos fue de 3.0, 2.0, 1.5, 1.2, 1.0, 0.75, 0.5, 0.35 mm respectivamente. La primera hemisfera aplicada fue la de mayor surco; si se obtenía una respuesta correcta en, al menos, el 75% o más de intentos, se aplicaba la siguiente hemisfera y así sucesivamente. Los UPTCs se determinaron por el ancho de la hemisfera en la que el sujeto tenía menos del 75% de respuestas correctas (6,8,9,11).

Nueve sujetos, neurológicamente normales, fueron los controles. Estos individuos no tenían



historia familiar de hiperhidrosis, historia personal de enfermedad neurológica o psiquiátrica, alteración somatosensitiva, trauma en las manos o en sus inervaciones, uso de medicaciones o drogas psicoactivas, o hiperqueratosis en el pulpejo del dedo índice de la mano dominante.

Utilizamos la prueba t del estudiante y el chi cuadrado ( $X^2$ ), para comparar los UPTCs obtenidos en los integrantes de la familia con HiP y los controles, así como la frecuencia de individuos con UPTCs superiores al máximo umbral registrado en el grupo control, de acuerdo a lo recomendado en estudios previos sobre endofenotipificación (12,15). La significancia estadística fue de  $p < 0.05$ . El protocolo fue aprobado por el comité de ética del grupo de investigación Medicencia; los individuos mayores de edad y los acudientes de los menores de edad evaluados, dieron su consentimiento informado por escrito.

## RESULTADOS

De los nueve integrantes de la familia con HiP que se investigaron tanto en la clínica y el laboratorio, ocho fueron mujeres. La edad media del grupo familiar fue de  $31 \pm 16,5$  años y en el grupo control, el cual contó con cinco mujeres, fue de  $29,1 \pm 13,4$ ; 5 (Tabla 1).

El test de Minor, hecho en la región palmar, fue positivo en todos los individuos clínicamente afectados por HiP, así como en dos integrantes de la familia que no habían informado hiperhidrosis (Tabla 1 y Figura 2). Los UPTCs obtenidos en el dedo índice de la autoreportada mano dominante, mientras los sujetos evaluados estuvieron con los ojos abiertos, fueron más bajos en los controles que los encontrados en el grupo familiar ( $1,17 \pm 0,23$  vs  $1,68 \pm 0,82$ ;  $p = 0,09$ ). Cinco de los nueve individuos pertenecientes a la familia, dos de los cuales no habían reportado síntomas clínicos de HiP, tuvieron los UPTCs por encima de los valores normales obtenidos más una desviación estándar, considerado el umbral máximo posible que se debería alcanzar ( $p < 0.02$ ) (Figura 3). La significancia estadística aumentó al comparar los individuos que no presentaban síntomas clínicos de hiperhidrosis, con el grupo control ( $p < 0.0001$ ).

**TABLA 1.** DESCRIPCION DE LAS TRES GENERACIONES (I, II, Y III) DE LA FAMILIA CON HIPERHIDROSIS. F: FEMENINO; M: MASCULINO; AM: AMBAS MANOS; B: BRAZOS; A: AXILAS; TM: TEST DE MINOR; NR: NO REALIZADO; + : POSITIVO

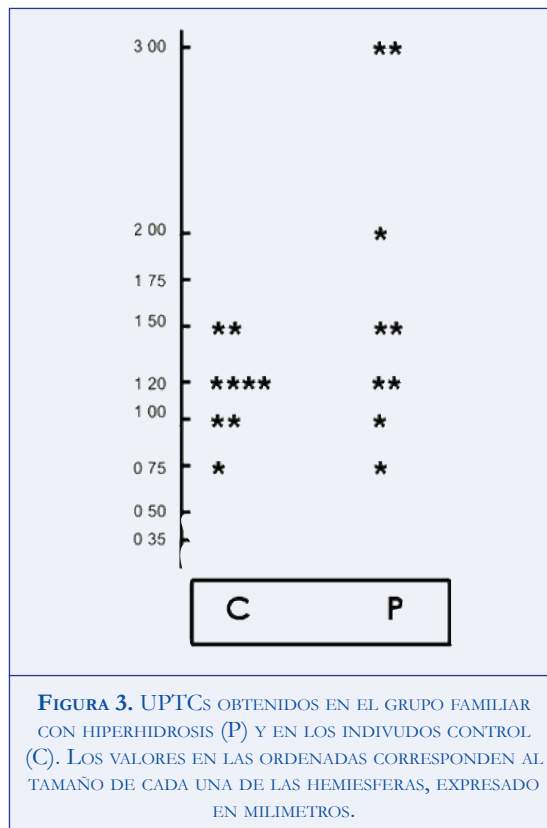
Sujeto	Género	Edad	Clínica	TM	UPTC
I 1	M	61	AM*	+	1.5
I 2	F	56	No	-	2.0
II 1	F	37	No	+	3.0
II 2	F	35	B-AM	+	0.75
II-3	M	31	B-AM-A	NR	NR
II 4	F	28	B-AM-A	+	1.5
II 5	F	22	AM	+	1.2
II 6	F	22	B-F-AM	+	1.0
III 1	F	14	No	+	1.2
III 2	F	9	B-AM	+	3.0
III 3	F	4	No	NR	NR
III 4	F	2	No	NR	NR
III 5	F	3	No	NR	NR



**FIGURA 2.** TEST DE MINOR, POSITIVO, EN AMBAS MANOS EN UNA PACIENTE DE 28 AÑOS DE EDAD, CON HIPERHIDROSIS FAMILIAR.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos documentado, la presencia de alteraciones autonómicas en la región palmar utilizando el test de Minor, desarrollado en 1927 (14) para este propósito. La prueba fue anormal en los sujetos con trastornos orgánicos evidentes, y en dos miembros de la familia sin anomalías clínicas aparentes de HiP.



**FIGURA 3.** UPTCs OBTENIDOS EN EL GRUPO FAMILIAR CON HIPERHIDROSIS (P) Y EN LOS INDIVIDUOS CONTROL (C). LOS VALORES EN LAS ORDENADAS CORRESPONDEN AL TAMAÑO DE CADA UNA DE LAS HEMIESFERAS, EXPRESADO EN MILIMETROS.

Curiosamente, una de estas personas, que no refería síntomas clínicos de hiperhidrosis, empezó a utilizar un guante en la mano más afectada, de acuerdo al Test de Minor, seis meses antes de la realización de la prueba para, según ella, “estar a la moda”. Las alteraciones somatoperceptuales objetivas y significativas encontradas en el grupo familiar con HiP, medidas con los UPTCs y que existían de manera imperceptible en aquellos individuos, antes de la realización del test, se constituyen *per se*, en un endofenotipo (6,11,12,15).

El fenotipo también denominado exofenotipo es el conjunto de rasgos o características observables de un organismo, e incluye, por ejemplo, el color del pelo, la presencia o ausencia de una enfermedad, y está determinado por los genes y el ambiente en que la persona crece y se desarrolla (16). En 1966, John y Lewis postularon el concepto de endofenotipo (17), y lo hicieron para referirse a las características que no eran perceptibles al ojo humano pero que tenían que ver con la distribución geográfica de los saltamontes. En medicina humana, fueron las

---

investigaciones relacionadas con el síndrome del QT prolongado las que abrieron las puertas a este tipo de conceptos (18). Al endofenotipo también se le ha llamado “fenotipo intermedio”, “marcador biológico”, “rasgo subclínico” o “marcador de vulnerabilidad” (16-19), sus criterios de identificación son: debe estar asociado con una patología específica presente en la población, debe heredarse; debe ser independiente del estado de la enfermedad, es decir debe hallarse independiente de si la persona tiene o no la enfermedad; dentro de las familias, el endofenotipo y la enfermedad, co-segregan y el endofenotipo que se encuentre en los miembros afectados en una familia tiene que aparecer en los miembros no afectados en proporciones más altas que en la población general (16-19). De acuerdo a esto, podemos afirmar que nuestros hallazgos en la HiP son consistentes con la presencia de un endofenotipo sensorial, el cual se podría considerar un marcador subclínico, útil para realizar prevención y consejería genética, antes de la aparición de la enfermedad de manera manifiesta.

La investigación de endofenotipos en diferentes trastornos neuropsiquiátricos ha avanzado un poco más que la efectuada, hasta ahora, en el campo neurológico clínico. En la esquizofrenia, por ejemplo, se ha encontrado que los movimientos oculares se encuentran alterados entre un 40-80 por ciento de pacientes y entre un 25-45 por ciento en familiares aparentemente asintomáticos, mientras que en la población general se encuentran anormales en menos del 10 por ciento (16,19). Los familiares asintomáticos de pacientes con autismo y enfermedad obsesivo compulsiva, presentan alteraciones en la memoria llamada de planificación y trabajo (20). Prepulsos eléctricos, aplicados en la vía auditiva y con intervalos de 500 milisegundos, generan respuestas anormales en familiares de pacientes migrañosos (21). En el síndrome de hiperactividad, se han descrito diferentes marcadores biológicos en los años recientes con características endofenotípicas tales como las alteraciones de la inhibición neuropsicológica en los familiares asintomáticos de estos pacientes (22). Igualmente, en familiares asintomáticos de pacientes con enfermedad de Wilson se han detectado alteraciones importantes de los potenciales visuales y auditivos (23). Más recientemente, los portadores asintomáticos de genes asociados con diversos tipos de distonía

focal han exhibido anomalías en la inhibición intracortical, medida por estimulación magnética pareada, lo que pone de manifiesto el estado de las interneuronas corticales gabaérgicas; también se han descrito alteraciones en el reflejo H de los miembros inferiores (24-26). En familiares de pacientes con enfermedad de Huntington se han encontrado, por un lado, alteraciones electroencefalográficas importantes y, por otro, alteraciones moderadas de las vías trigémino-faciales estudiadas mediante la estimulación eléctrica pareada (27,28). Estos últimos estudios son de potencial interés para ser utilizados en la endofenotipificación de otros trastornos del movimiento, con inter-estímulos y pareamientos más grandes que los usados hasta la fecha (29,30), así como diferentes tipos de prepulsos, los cuales ponen en evidencia alteraciones que de otra forma pasarían desapercibidas (31 y observaciones no publicadas: León-Sarmiento FE, Beckham E, Hallett M).

Los resultados aquí presentados enriquecen la lista de patologías neurológicas susceptibles de ser investigadas de esta forma y ofrecen la posibilidad de evaluar familiares asintomáticos de individuos que padezcan de HiP. Estos hechos podrían permitir, en un futuro cercano, realizar intervenciones terapéuticas más apropiadas y tempranas. Asimismo, la endofenotipificación realizada de manera apropiada puede ser útil para encontrar mejores modelos animales que permitan, entender y estudiar con mayor profundidad y éxito ésta y otras patologías neurológicas incluyendo el síndrome de hiperactividad y déficit de atención, cuyas alteraciones motoras (32-34) acaparan la atención y relegan la existencia de los trastornos somatosensoriales propios de esta patología (35).

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la familia aquí descrita, por su valiosa colaboración durante la ejecución de los diferentes estudios.

#### REFERENCIAS

1. Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kutt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology* 2006; 212: 343 - 53.

2. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 274 - 86.
3. Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: Evidence of genetic transmission. *J Vasc Surg* 2002; 35: 382 - 6.
4. Kaufmann H, Saadia D, Polin C, Hague S, Singleton A, Singleton A. Primary hyperhidrosis: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Clin Auton Res* 2003; 13: 96-8.
5. Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, Forster AF, Wilimzig C, et al. Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *NeuroImage* 2006; 32 : 503 - 510.
6. Leon-Sarmiento FE, Hernandez HG, Schroeder N. Abnormal tactile discrimination and somatosensory plasticity in familial primary hyperhidrosis. *J Neurol Sci* 2007: en prensa.
7. Manca D, Vall-Solé J, Callejas MA. Excitability recovery curve of the sympathetic skin response in healthy volunteers and patients with palmar hyperhidrosis. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1767 - 70.
8. Van Boven RW, Johnson KO. The limit of tactile spatial resolution in humans: grating orientation discrimination at the lip, tongue, and finger. *Neurology* 1994; 44: 2361 - 66.
9. Facchini S, Aglioti S. Short term light deprivation increases tactile spatial acuity in humans. *Neurology* 2003; 60: 1998 - 9.
10. Shin HW, Kang SY, Sohn YH. Dopaminergic influence on disturbed spatial discrimination in Parkinson's Disease. *Mov Dis* 2005; 20:1640 - 3.
11. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, Dambrosia JM, Hallett M. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain* 2003; 126:2175-82.
12. O'Dwyer JP, O'Riordan S, Saunders-Pullman R, et al. Sensory abnormalities in unaffected relatives in familial adult-onset dystonia. *Neurology* 2005; 65: 938 - 40.
13. International hyperhidrosis society. [http://www.sweathelp.org/English/PFF\\_Hyperhidrosis\\_Understanding.asp](http://www.sweathelp.org/English/PFF_Hyperhidrosis_Understanding.asp). Consultado Enero 20, 2006
14. Minor V. Ein neues verfahren zu der klinischen untersuchung der schweissabsonderung. *Dtsch Z Nervenheilkd.* 1927; 302.
15. Piccini P, de Jevenez J, Lees AJ, Ceravolo R, Turjanski N, Pramstaller P, et al. Familial progressive supranuclear palsy. Detection of subclinical cases using 18F Dopa and 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Arch Neurol* 2001; 58: 1846-1851.
16. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-645
17. John B, Lewis KR. Chromosome variability and geographic distribution in insects. *Science* 1966; 152: 711-721.
18. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-706.
19. Kathmann N, Hochrein A, Bondy B. Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 160:696-702
20. Delorme R, Goussé V, Roy I, Trandafir A., Mathieu F, Mouren-Siméoni M.-C, et al. Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiat* 2006: en prensa.
21. Siniatchkin M, Kirsch E, Kropp P, Stephani U, Gerber W-D. Slow cortical potential in migraine families. *Cephalalgia* 2000; 20: 881-892.
22. Slaats D, Swaab-Barneveld H, de Sonnevile L, van der Meulen E, Buitelaar J. Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *J Am Acad Child Adol Psychiat* 2003; 42:1242-1248
23. Topcu M, Topcuoglu MA, Kose G, Nurlu G, Turanli G. Evoked potentials in children with Wilsons disease. *Brain Devel* 2002; 24: 276-280
24. Leon-Sarmiento FE, Bara-Jimenez W, Wassermann EM. Visual deprivation effects on human motor cortex excitability. *Neurosci Letters* 2005; 389: 17-20
25. Bohlhalter S, Leon-Sarmiento FE, Hallett M. Abnormal motor cortex excitability in peripheral injury associated focal dystonia. *Mov Dis* 2007: in press
26. Edwards MJ, Huang YZ, Wood NJ, Rothwell JC, Bhatia KP. Different patterns of electrophysiological deficits in manifesting and non-manifesting carriers of the DYT1 gene mutation. *Brain* 2003; 126: 2074-2080.
27. de Tommaso M, de Carlo F, Difruscolo O, Massafra R, Scirucchio V, Belloti R. Detection of subclinical barin electrical activity in Huntington's disease using artificial neural networks. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1237-1245.
28. de Tommaso M, Scirucchio V, Spinelli A, Specchio N, Difruscolo O, Puca F, et al. Features of the blink reflex in individuals at risk for Huntington disease. *Muscle Nerve* 2004; 24: 1520-1525.
29. Leon-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Bayona EA. Cranial Reflexes: Basic Concepts and Clinical Applications. En: Pinto LC, ed. *Clinical Neurophysiology*. Sao Paulo: Atheneo; 2006: 621-630
30. Leon-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Gomez J. Neurophysiology of blepharospasm and multiple system atrophy: clues to its pathophysiology. *Parkinson Rel Dis* 2005; 11: 199-201.
31. Peckham E, Bara-Jimenez W, Aksu M, Leon-Sarmiento FE, Hallett M. Sensorimotor integration is abnormal in primary restless legs syndrome. *Mov Dis* 2006; 21 (suppl 15): 370-371.
32. Jain M, Palacio LG, Castellanos FX, Palacio JD, Pineda D, Restrepo MI, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Disruptive Behavior Disorders: Evidence of Pleiotropy and New Susceptibility Loci. *Biol Psychiatry* 2006: in press.
33. Acosta MT, Leon-Sarmiento FE. Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders in a Colombian population. *Ann Neurol* 2002; 52: S127.
34. Acosta MT, Leon-Sarmiento FE. rTMS: New tool, new therapy and new hope for adhd in the new century. *Curr Med Res Op* 2003; 18: 125-130
35. Parush S, Sohmer H, Steinberg A, Kaitz M. Somatosensory function in boys with ADHD and tactile defensiveness. *Physiol Behav* 2006: in press.