

# Enfermedades neurológicas con distonía como principal manifestación

J. Vaamonde<sup>1</sup>, J. Narbona<sup>2</sup>, J.A. Bruguera<sup>3</sup>, J.A. Obeso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Movimientos Anormales. Departamento de Neurología.

<sup>2</sup>Unidad de Neuropediatría, Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

<sup>3</sup>Sección de Neurología. Ciudad Sanitaria «La Fe». Valencia.

En un trabajo previo (1) se han discutido los aspectos semiológicos y pruebas de laboratorio en el estudio diagnóstico de la distonía de torsión. Con todo, en una proporción muy alta de pacientes no se alcanza un diagnóstico definitivo o no existen, en el momento de la evaluación, datos que conduzcan a un diagnóstico correcto. En esta revisión se discuten, a la luz de la experiencia personal de los autores, las entidades patológicas que pueden cursar con distonía como fundamental o exclusiva manifestación clínica por lo que puede suponer un problema diagnóstico y con frecuencia una enorme dificultad terapéutica.

## Distonía generalizada

### Anoxia

Dentro del sufrimiento cerebral secundario a anoxia, la lesión predominante de ganglios basales puede ser el sustrato de un síndrome distónico como principal manifestación clínica.

Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir en la evolución inmediata del accidente o después de varios años. Las consecuencias inmediatas de la anoxia perinatal se enmarcan en el síndrome de la Parálisis Cerebral Infantil. En este caso, el intento de regeneración de las estructuras basales del cerebro hace que fibras mielínicas aberrantes invadan los ganglios basales desde la vecina cápsula interna, confiriendo al estriado

un aspecto vetado como el del mármol, de ahí la denominación «status marmoratus». Este tipo de lesión se manifiesta por un síndrome distónico generalizado a partir del final del primer año de vida, y puede o no mezclarse con tetraparesia espástica y/o deficiencia mental. Las formas distónicas constituyen el 12% en el espectro sindrómico de la parálisis cerebral infantil y afectan aproximadamente a 1 de cada 70.000 neonatos. También existen casos de anoxia perinatal con sintomatología en la edad infantil tardía e incluso en la edad adulta. Estos son los casos en que con más frecuencia se observa distonía como casi exclusiva manifestación clínica.

El problema diagnóstico es más complejo cuando hay años de intervalo entre el accidente anóxico y la aparición del síndrome distónico («delayed onset dystonia») (2), que con frecuencia tiene un carácter evolutivo. En este último caso se considera que el desarrollo de sinapsis aberrantes constituyen el sustrato fisiopatológico de los síntomas distónicos. Una explicación similar se da al frecuente carácter evolutivo del síndrome distónico inmediato a la anoxia, a pesar del carácter agudo y estático de la lesión.

### Casos clínicos: Síndrome distónico post-anóxico

#### 1. Aparición Inmediata.

Paciente de 10 años de edad que sufrió anoxia en el transcurso de un acto quirúrgico. En el post-operatorio se observó que la paciente presentaba, con frecuencia creciente, un cierre brusco de los párpados

de manera episódica. Se presentaba de manera espontánea, pero siempre aparecía ante cualquier intento de abrir pasivamente los párpados o ante el estiramiento de los músculos orbiculares. Posteriormente la musculatura linguo-mandibular quedó involucrada en el fenómeno distónico. Se observó retrocolis ocasional. El resto del examen neurológico mostró discreta paresia en miembros derechos; hiperreflexia con RCP izdo. extensor y un síndrome acinético-rígido generalizado. Las funciones intelectuales no sufrieron deterioro evidenciable. Se practicó una TAC cerebral que mostró imágenes hipodensas bilaterales englobando globus pallidus, putamen y cabeza de caudado (Figura 1A). La resonancia magnética cerebral corroboró estas lesiones (Figura 1B). La analítica practicada no mostró anomalías (hemograma, glucemia, ácido láctico y pirúvico, cobre, ceruloplasmina, enzimas lisosomiales). Durante las semanas sucesivas se instauró un cuadro distónico generalizado, con intenso fenómeno de reclutamiento a distancia, que enmascaró en gran medida el resto de los signos neurológicos. Actualmente la paciente sufre un cuadro distónico generalizado, con gran componente oro-buco-lingual, muy rebelde al tratamiento y que le hace dependiente de otra persona para cualquier actividad.

## 2. Aparición Retardada.

Paciente de 18 años de edad; a los 6 años había sufrido una fractura supracondílea que requirió anestesia general para su reducción. Durante la anestesia tuvo una parada cardiorespiratoria con encefalopatía anóxica con afasia e imposibilidad de movilizar las EE. En el transcurso de 2 meses la evolución fue satisfactoria, siendo capaz de hablar correctamente y de caminar, aunque con dificultad debido a paresia y a posturas anómalas en EEII. Permaneció estabilizada durante 3 años transcurridos los cuales comenzó a notar un empeoramiento progresivo, hasta llegar a serle imposible la deambulación por posturas anómalas en EEII.

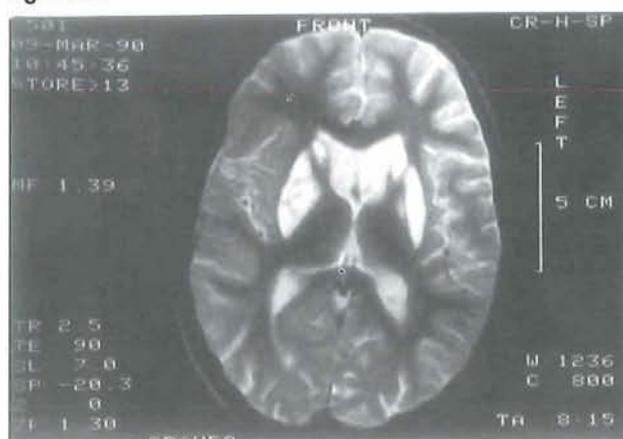
Actualmente la paciente presenta distonía generalizada que afecta a musculatura cervical (hiperextensión), facial, tronco y extremidades. La distonía es más marcada en EEII que en EEI donde predomina el síndrome pareto-espástico. La realización de cualquier movimiento voluntario desencadena un marcado reclutamiento de músculos distales. La movilidad ocular extrínseca es normal. Los reflejos osteo-tendinosos están universalmente vivos, con reflejo cutáneo-plantar en extensión bilateral. La vocalización está interferida por disartria. La TAC cerebral fue normal. La RNM mostró una lesión bilateral en núcleo lenticular.

Figura 1A



TAC cerebral evidenciando imágenes hipodensas bilaterales englobando globus pallidus (con parcial preservación de globus pallidus interno), putamen y cabeza del caudado.

Figura 1B



Estudio similar con RM cerebral en T<sub>2</sub>.

## Necrosis estriatal bilateral

Friede (3) describió este cuadro, caracterizado por necrosis estriatal bilateral, de etiología no aclarada en muchos casos, que cursa con área de hipodensidad en los ganglios basales en la TAC cerebral, aunque las lesiones anatómo-patológicas pueden ser más extensas. Desde el punto de vista clínico la instauración de los síntomas puede ser aguda o subaguda y la distonía puede ser la manifestación fundamental.

Friede distingue tres grupos de pacientes:

1. Casos de instauración brusca que siguen a un proceso sistémico. En este grupo se incluirían actualmente los casos secundarios a picadura de insecto (avispa) (4).

2. Los casos familiares de degeneración insidiosa del estriado con un curso lentamente progresivo.

3. Los afectos de probable encefalopatía necrotizante subaguda (enfermedad de Leigh). Los cambios patológicos en este síndrome con frecuencia involucran preferentemente al putamen y al núcleo caudado y la TAC cerebral muestra regiones hipodensas en estas áreas; sin embargo, la presencia de distonía o de otro tipo de movimientos anormales como primera o principal manifestación de la enfermedad es rara (5).

#### Caso clínico: Enfermedad de Leigh

Paciente de 9 años que ingresó para estudio de un cuadro de movimientos anormales que dificultaban la marcha y el lenguaje (Gallego y cols., 1985) (6). El paciente era el más joven de un familia de 4 hermanos, no existiendo anomalías neurológicas en el resto de la familia, ni consanguinidad entre los padres. Embarazo, parto y desarrollo psicomotor, normales. El niño empezó a andar a la edad de veinte meses. Desde la primera infancia los padres observaron que tenía cierta dificultad en la expresión verbal. El cuadro clínico se intensificó de manera clara con los años, adoptando el niño posturas anormales y deteriorándose el tono de voz. El rendimiento escolar era bueno no existiendo ningún dato de deterioro intelectual. No refería pérdida de visión, controlaba bien esfínteres. No existía historia clínica de crisis convulsivas.

En la exploración el niño tenía una constitución asténica y rasgos somáticos generales normales, discreta hipomimia facial, funciones superiores normales, posturas distónicas en las cuatro extremidades al mantener una postura o durante la realización de movimientos, tono muscular normal en cuello y extremidades. Durante la marcha la distonía en extremidades inferiores se acentuaba, principalmente en los pies, existiendo una inversión y rotación interna de ambos y se observaba también una distonía de tronco con tendencia a la extensión y rotación hacia la izquierda. El tono de voz y la vocalización eran anormales debido a la existencia de una distonía laríngea. Los reflejos tendinoso-musculares eran vivos, pero simétricos. El reflejo cutáneo-plantar era en flexión bilateral y los reflejos cutáneo-abdominales estaban presentes. Los pares craneales y el fondo del ojo, no mostraban anomalías, la exploración clínica general fue normal. No se encontró anillo de Kayser-Fleisher. Los estudios rutinarios de sangre y orina fueron normales. No se detectaron anomalías en la concentración de enzimas lisosomiales. La biopsia muscular estudiada con microscopía óptica y

electrónica fue normal así como la biopsia hepática. El electroencefalograma, el electroretinograma, los potenciales evocados visuales y las velocidades de conducción motora y sensitiva fueron también normales, así como el estudio de LCR. La TAC cerebral mostró hipodensidad bilateral de pequeño tamaño a nivel de núcleos lentiformes, sin captación de contraste. Las concentraciones plasmáticas de ácidos láctico y pirúvico en reposo y tras el ejercicio fueron claramente patológicas. El cuadro clínico ha progresado de forma lenta en los últimos años.

#### Enfermedad de Wilson

Se estima que la prevalencia de la EW es de 1/50.000 habitantes, dado que la frecuencia de portadores heterocigóticos de la mutación patógena es de 1/200-1/500.

La EW es una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo. No se conoce todavía el trastorno genético que determina un excesivo depósito de cobre en diversos órganos y sistemas sobre todo en cerebro, hígado, córnea y riñones. A nivel del SN existe una afectación preponderante del núcleo lentiforme (putamen y pálido). Las manifestaciones neurológicas son extremadamente variables e incluyen la presencia de temblor de reposo y acción, rigidez muscular, pérdida de reflejos posturales, acinesia, corea, movimientos balísticos y distonía. La expresión facial es muy característica conjugando una especie de sonrisa con rigidez («risa sardónica»), así como la existencia de disartria y disfagia. Esta expresión clínica tan variada obliga a establecer siempre el diagnóstico diferencial de EW en todo paciente que presenta sintomatología de enfermedad de los ganglios basales, que comience por debajo de los 50-55 años. La afectación hepática, por depósito de Cu puede ser asintomática pero está siempre presente y afecta a la totalidad del parénquima. La lesión hepática varía grandemente desde una cirrosis asintomática en enfermos con síntomas neurológicos hasta una necrosis fulminante en pacientes hasta entonces asintomáticos. Los datos bioquímicos que apoyan la sospecha clínica de EW son la disminución del Cu sérico, aumento de la secreción urinaria de Cu y descenso del nivel sérico de ceruloplasmina; sin embargo, dada la gran variabilidad de estos valores en enfermos con EW, no puede darse un valor definitivo a los datos bioquímicos y clínicos y ante la sospecha de una EW es aconsejable realizar una biopsia hepática que permita determinar la concentración de Cu en tejido seco y llevar a cabo el estudio histológico, lo cual suele consti-

tuir la prueba diagnóstica definitiva. El camino terapéutico de intentar eliminar Cu tisular mediante el empleo de agentes quelantes ha tenido un gran éxito, fundamentalmente el empleo de D-penicilamina (1.5 a 2 mg/día vía oral en 3 dosis). Diversos autores prefieren el empleo de zinc (300 mgr 3 veces al día) por menores efectos secundarios (7). En la casi totalidad de los enfermos se logra que lleguen a desarrollar una vida normal, realizando actividades escolares o profesionales adecuadas a su edad, de aquí la importancia capital de un diagnóstico correcto de esta enfermedad cuya evolución espontánea es invariablemente fatal.

#### Caso clínico: Enfermedad de Wilson

Varón de 18 años de edad que a la edad de 17 años comienza con dificultad para tragar, disfonía y movimientos involuntarios del cuello y brazo izdo., y es diagnosticado de distonía de torsión. Un hermano había muerto a la edad de 12 años, afecto de una enfermedad neurológica similar. Los padres y los otros 6 hermanos viven sanos. A la edad de 18 años el examen del paciente mostraba posturas distónicas generalizadas en las 4 extremidades y cuello. La vocalización era lenta pero comprensible. Las funciones superiores estaban conservadas. Los pares craneales, fondo de ojo, ROT, RCP y la sensibilidad superficial y profunda eran normales. La estática y la marcha eran imposibles debido a la severidad de la distonía. No se observaron alteraciones en la cornea ni visceromegalia. Cu y ceruloplasmina en sangre, hechas en dos ocasiones fueron normales (21-26 mg/dl y 100-122 mg/dl, respectivamente). La TAC cerebral demostró únicamente una ligera atrofia cortical, sin evidencia de lesiones en ganglios basales. El estudio oftalmológico con lámpara de hendidura no mostró anillo de Kayser-Fleisher. La situación general del paciente se deterioró rápidamente en los meses siguientes y murió en el transcurso de un proceso neumónico. El aspecto externo del cerebro era normal, pero cortes coronales a nivel del putamen, cabeza y cuerpo del caudado y globus pallidus mostraron una atrofia bilateral. En el estudio histológico se encontró un aumento de la glia con proliferación de las células de Alzheimer tipo II. Había también una intensa desmielinización a nivel de putamen y pálido. La corteza era nodular. Se observó en el estudio histológico severa fibrosis portal con infiltración linfocítica. La tinción específica para Cu fue positiva. En conclusión los resultados del estudio del cerebro y el hígado tras la autopsia fueron compatibles con una enfermedad de Wilson que no se diag-

nosticó en vida por la ausencia de anillo de Kayser-Fleisher y la normalidad de las pruebas bioquímicas en plasma.

#### Leucodistrofia metacromática

La leucodistrofia metacromática es una enfermedad heredada de forma autosómica recesiva con déficit de la enzima arilsulfatasa A. Se caracteriza por desmielinización y acúmulo de galactosilsulfátidos en sistema nervioso y otros tejidos. Puede empezar en la infancia o en la edad adulta, lo cual posiblemente depende de la actividad enzimática residual (8).

Se distinguen varias formas clínicas. La del inicio en la edad adulta es poco frecuente y con complicaciones psiquiátricas como principal manifestación; la forma infantil, conlleva una expresión clínica en la que predomina una mezcla de síndrome piramidal y cerebeloso con arreflexia tendinosa, todo ello explicado por la afectación de la mielina en la sustancia blanca y en los nervios periféricos. El deterioro psíquico sobreviene tardíamente. La forma juvenil constituye una manifestación intermedia, pudiendo ser la distonía el síntoma predominante. El hallazgo de un déficit de arilsulfatasa A en leucocitos y fibroblastos, el acúmulo de sulfátidos en orina y plasma y la existencia de polineuropatía por afectación del sistema nervioso periférico, permite el diagnóstico.

Lang y cols. (9) en 1985, presentaron el primer caso de distonía como manifestación única de una leucodistrofia. La clínica se había iniciado en esta paciente a la edad de 8 años con posturas distónicas en ESD durante la acción. El cuadro distónico se generalizó a la edad de 21 años, siendo diagnosticada de distonía musculorum deformans y sometida a varias intervenciones estereotáxicas. A los 47 años la exploración demostraba una severa distonía generalizada, grave afonía en relación a una talamotomía previca, exotropía izda., y nistagmus horizontal. La actividad enzimática de la enzima arilsulfatasa A en leucocitos y en cultivos de fibroblastos, así como la actividad de la enzima cerebrósido-sulfatasa en cultivos de fibroblastos se encontraba significativamente disminuida en relación a los valores normales, si bien la actividad enzimática residual era superior a la de otros casos clásicos de leucodistrofia metacromática. Los niveles de sulfátidos en plasma y orina eran mayores a los encontrados habitualmente en pacientes con esta enfermedad. El electromiograma reveló denervación de los músculos de los pies aunque las velocidades de conducción motora y sensitiva eran normales. La biopsia de nervio muestra-

ba metacromasia en la tinción con toluidina e inclusiones en las células de Schwann. En la tomografía axial computarizada cerebral se observó atrofia difusa, más acusada en la región de la cabeza del núcleo caudado.

### Homocistinuria

La homocistinuria es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos sulfurados caracterizado por un defecto de la enzima cistationinabetasintetasa. Se hereda de forma autosómica recesiva. Las manifestaciones clínicas frecuentes son retraso mental, crisis epilépticas, subluxación del cristalino, deformidades esqueléticas y patología vascular oclusiva. La presencia de distonía no es frecuente. Hagberg y cols. (10) en 1970 y Davous y Rondot (11) en 1983, describieron los primeros casos de homocistinuria con distonía como manifestación fundamental en la enfermedad. Estos autores sugirieron que el desarrollo de pequeños multiinfartos en ganglios basales podría explicar el síndrome distónico de ambos pacientes, en los que no se observaron hipodensidades en ganglios basales en la TAC cerebral. Sin embargo el estudio anatómico-patológico de un paciente recientemente descritos por Kempster y cols. (12), no puso de manifiesto ninguna lesión vascular cerebral, ni de hecho alteraciones morfológicas en las neuronas de los ganglios basales, por ello, Kempster y cols. han sugerido que la homocistinuria puede producir distonía a través de un trastorno bioquímico en el estriado. La detección de homocistinuria, el aumento de metionina en plasma y el déficit en leucocitos de la actividad de la enzima cistationina sintetasa permite el diagnóstico.

El tratamiento precoz con dieta exenta de metionina y adición de piridoxina permite evitar el desarrollo de los síntomas.

### Síndrome de Hallervorden Spatz

El sustrato patológico de esta enfermedad combina depósito de hierro en pálido y sustancia negra y la formación de esferoides axonales. La distonía puede ser el síntoma de inicio pero con el transcurso de la enfermedad se añaden otro tipo de trastornos neurológicos (retraso mental, espasticidad, ataxia) y retinitis pigmentosa. El comienzo de la enfermedad puede ser en la infancia y ya en la edad adulta y la herencia de forma autosómica recesiva es evidente en una gran proporción de casos. Recientemente se ha conocido el gran valor de la resonancia magnética en el diagnóstico de esta entidad. Típicamente la RNM pone de manifiesto imágenes específicas llamadas «en ojo de tigre» (13,

14). A partir de estas observaciones puede replantearse la presentación clínica de HS. Así en nuestro medio la enfermedad parece más frecuente en la raza gitana, cursando con distonía como principal, y en ocasiones, única manifestación clínica.

### Caso clínico: Enfermedad de Hallervorden-Spatz

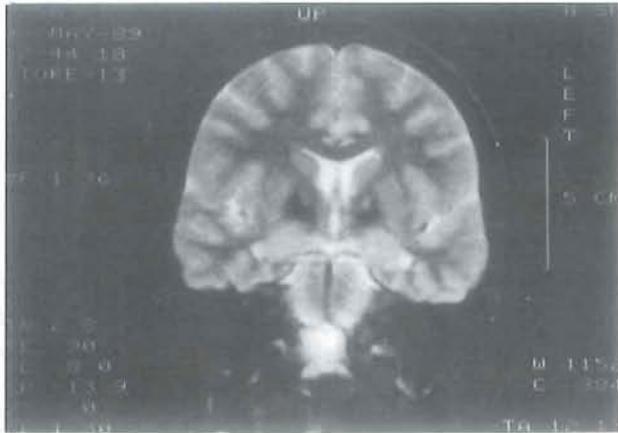
Varón de 11 años de edad que a los 9 años comenzó con estereotipias motoras en los dedos pulgar e índice de mano derecha que podía controlar voluntariamente. Los síntomas se iniciaron una semana después de un supuesto episodio de anoxia por inmersión en agua dulce, si bien reinvestigado este antecedente se aclaró que no había llegado a haber verdadero compromiso anóxico. Pasados unos días apareció una postura de atrapamiento de pulgar con flexión y rotación hacia la espalda de la ESD, a los 6 meses este mismo cuadro apareció en ESI y 8 meses después se asociaron movimientos masticatorios, distonía laríngea, retrocolis y blefaroclonus en ojo derecho. Las EEII permanecían por entonces indemnes. La escolarización del niño hasta entonces había sido normal.

La TAC cerebral realizada a las pocas semanas del inicio de los síntomas fue normal así como las determinaciones de Cu y ceruloplasmina y los estudios para descartar enfermedades metabólicas congénitas por depósitos lisosomiales, homocistinuria e hiperuricemia. Durante los meses sucesivos la distonía se generalizó pasando a afectar a EEII. La resonancia magnética practicada entonces objetivó áreas de hipointensidad simétricas afectando a núcleos lenticulares (Figura 2) con el aspecto característico descrito en esta enfermedad. El electroretinograma puso de manifiesto una alteración compatible con retinitis pigmentosa. Tras dos tormentas distónicas muy graves, el paciente se encuentra actualmente (14 años) en sillón, con distonía de moderada intensidad, sigue tratamiento con dosis altas de Baclofen oral (100 mg/día).

### Ataxia telangiectasia

La ataxia telangiectasia es un trastorno hereditario que se caracteriza por telangiectasias, óculo-cutáneas, infecciones de repetición (sobre todo pulmonares), déficit de IgA, alteración de la inmunidad celular y ataxia cerebelosa progresiva de inicio en la infancia. Se han observado trastornos bioquímicos como el aumento en suero de los niveles del antígeno carcinoembrionario y de fetoproteína. Las anomalías del sistema nervioso central son de gran interés junto a los trastornos humorales, la mayoría de los pacientes de-

Figura 2



Resonancia magnética de nuestro paciente FH, corte coronal en T<sub>2</sub>. Áreas simétricas de hiposeñal sobre globus pallidum en cuyo centro se objetiva una zona de hiperseñal; el conjunto ha sido descrito como «imagen en ojos de tigre».

sarrollan ataxia, coreoatetosis y trastornos óculo-motores, lo cual sugiere disfunción combinada de cerebro y ganglios basales. En algunos casos las manifestaciones de ganglios basales (corea o distonía) pueden enmascarar la ataxia y ser la manifestación fundamental de la enfermedad.

Bodensteiner (15) en 1980, publicó el caso de un varón de 10 años de edad, asintomático hasta la edad de 9 años, que comenzó con breves episodios de giro cefálico hacia la izquierda e hiperextensión del cuello. Durante los meses sucesivos estos episodios se hicieron más frecuentes y mantenidos y apareció una postura distónica en ESD que posteriormente se hizo bilateral. El estudio electroencefalográfico, la angiografía cerebral y TAC, así como la determinación de Cu y ceruloplasmina, fueron normales. A la edad de 10 años la exploración mostraba posturas distónicas generalizadas, disquinesias buco-linguales, hipertrofia de los músculos cervicales y de la espalda, distonía laríngea que interfería con la vocalización y ocasionales sacudidas mioclónicas. En la exploración general existían numerosas telangiectasias de pequeño tamaño en cara, cuello, zona superior del pecho y conjuntiva.

El paciente fue diagnosticado de «distonía musculorum deformans» y se instauró tratamiento con haloperidol. Tres meses más tarde la distonía había mejorado sustancialmente con lo que el aumento de la base de sustentación durante la marcha, la disimetría en EE y la disimetría ocular resultaban evidentes. El diagnóstico de ataxia telangiectasia se confirmó con el hallazgo de disminución de IgA en suero y el aumento en las con-

centraciones plasmáticas en antígeno carcinoembrionario y fetoproteína.

### Síndrome de Rett

El síndrome de Rett (16) es una afección neurodegenerativa, aun sin base dismetabólica conocida, que se origina por un gen mutante en un cromosoma X, probablemente letal en el varón, puesto que sólo aparece el cuadro clínico en niñas. Ha sido objeto en los últimos diez años de abundantes aportaciones descriptivas (16, 17, 18, 19, 20) tras rescatarse la publicación original (16) que en su época obtuvo escaso eco entre los clínicos. Constituye un excelente modelo para estudiar la relación patocrónica entre la desestructuración de las habilidades práxicas manuales y el surgir de una patología motora muy florida con predominio de distonía y de rigidez-acinesia en etapas tempranas de la vida (Narbona et al., en prensa). Tras un desarrollo normal que puede extenderse hasta los 18 meses, los primeros síntomas consisten en una pérdida de las praxias ideomotrices e incluso de los esquemas mieloquinéticos manuales más elementales; las pacientes son incapaces de manipular cualquier objeto externo, aunque con la mirada y la expresión facial manifiestan conservar la capacidad interactiva con las personas; hacia el segundo trienio de vida se hacen presentes movimientos de repulsión-evitación de objetos al tacto y movimientos de imantación mano-mano, constituyéndose las estereotipias de «lavado de manos», tan características del síndrome y que sustituyen a cualquier otra posibilidad motora propositiva de las extremidades superiores (aunque conservan reacciones reflejas de paracaídas o asimiento a un objeto externo cuando pierden el equilibrio). En el tercer trienio de vida surgen actitudes distónicas distales en extremidades inferiores, durante el reposo, sobre todo, en la noche, acentuándose la sintomatología distónica general ya que el fenómeno distónico invade el eje corporal y se añade un síndrome rígido-acinético, con amimia y pérdida de reflejos posturales en bipedestación y congelación de la marcha todo ello desemboca en una pérdida de la capacidad ambulatoria y el confinamiento a la silla de ruedas. El cuadro descrito, presente ya en las descripciones originales sin que los autores le concediesen la adecuada importancia, creemos que constituye el mayor elemento condicionante de la pérdida de capacidad deambulatoria en estos pacientes (19, 20, 21) y no una «apraxia de la marcha» como se había pretendido en publicaciones previas (Figuras 3A, 3B y 3C).

Figura 3A



Figura 3B



Figura 3C



A y B: paciente de 7 años componente de nuestra serie, con síndrome de Rett, estereotipias continuas de «lavado de manos»  
B y C: movimientos distónicos en extremidades inferiores que prácticamente le incapacitan la marcha.

### Acidemias orgánicas

Diversos tipos de acidemias orgánicas pueden cursar con trastornos del movimiento, incluyendo distonía. De todas ellas, las que con más frecuencia producen un cuadro clínico dominado por la distonía son la acidosis metilmalónica y la acidemia glutárica (22). Las manifestaciones clínicas suelen comenzar durante los primeros meses de vida y el síndrome de distonía generalizada puede enmascarar otros síntomas y signos neurológicos frecuentes como la demencia y la espasticidad. Muchos pacientes sufren episodios de agravamiento desencadenados por factores que aumentan el catabolismo, por ejemplo un proceso febril intercurrente. En la TAC es frecuente encontrar hipodensidades en ganglios basales. El laboratorio detecta aumento en la concentración del ácido orgánico cuya metabolismo está alterado en sangre y orina, sobre todo durante los episodios de agravamiento, así como el déficit enzimático correspondiente en el cultivo de fibroblastos.

### Mitocondriopatías

Durante los últimos años se han descrito alteraciones morfológicas y/o funcionales en las mitocondrias como sustrato de muy diversos cuadros clínicos, pudiendo ser la distonía y otros trastornos del control

motor, la manifestación predominante (23). La asociación de sordera y/o fotosensibilidad y/o ataxia o la existencia de antecedentes familiares en este sentido son datos que han de hacer sospechar este diagnóstico que será confirmado con una biopsia de músculo para estudio morfológico y funcional-bioquímico de las mitocondrias. Con frecuencia se asocian anomalías radiológicas en ganglios basales.

### Caso clínico: Probable Mitocondriopatía

Niña que, con desarrollo previo normal, inicia a los dos años y medio una postura distónica en retroversión de hombro derecho; progresivamente a lo largo de los dos años siguientes desarrolló un mutismo disártrico y un cuadro global con latero-retrocollis y distonía de los cuatro miembros; actualmente tiene edad de 8 años. La distonía no progresa desde los cinco años, y está confinada al sillón. Conserva sus funciones intelectuales. En la TAC aparecen áreas hipodensas con calcificación en ambos putámenes (Figura 4). Han resultado negativas las exploraciones bioquímicas ac. pirúvico, láctico, cupremia, ceruloplasmina, acidemia glutárica, homocistinuria, déficits enzimáticos lisosomiales y el LCR es normal. El estudio de cadenas respiratorias mitocondriales en una muestra de músculo

Figura 4



TAC cerebral mostrando calcificación en ganglios basales.

(Profesor Di Mauro, New York) es muy sugestivo de déficit de citocromo C oxidasa.

## Distonía focal

Existen diversas etiologías que pueden ocasionar un cuadro distónico focal o segmentario puro que es preciso descartar antes de considerar una distonía focal o segmentaria como idiopática. Algunas son obvias, por ejemplo un antecedente de talamotomía. En otras ocasiones el diagnóstico requiere investigaciones complementarias.

## Tumores

Existen numerosos casos descritos con distonía como expresión de lesión focal en ganglios basales, sin embargo el estudio exclusivamente radiológico de estos pacientes no permite excluir otras lesiones que puedan contribuir a la aparición del fenómeno distónico, lo cual hace difícil la correlación anatomo-clínica.

### Caso clínico: Astrocitoma

Paciente de 8 años de edad (24) que cuatro meses antes de ser visto en consulta había comenzado con posturas y movimientos distónicos afectando a extremidades izquierdas. La enfermedad comenzó en mano izquierda, que adoptaba una postura anómala en relación a la acción. El problema se fue acentuando hasta el punto de serle imposible el manejo útil de la misma. Tres meses después del inicio de los síntomas se afectó también la EII al adoptar el pie una flexión e inversión durante la marcha.

A la exploración neurológica sólo se observaron posturas y movimiento distónicos en extremidades izquierdas, siendo el resto de la exploración normal.

La TAC cerebral mostró una lesión hiperdensa, con hipodensidad central, en el área correspondiente al putamen. Seis meses después del inicio de los síntomas el niño comenzó con un cuadro de diabetes insípida y dos meses después se añadió un síndrome piramidal con paresia y exaltación de reflejos osteotendinosos en extremidades izquierdas. Se decidió tratamiento quimioterápico (metrotexate intratecal) y el niño murió en el transcurso de una hemorragia gástrica. La zona de necrosis quística del tumor quedaba confinada a la región infero-lateral del putamen en los ganglios basales pero se extendía porivascularmente a la parte interna y externa del globus pallidus. También había una ligera infiltración perivascular en la cápsula interna y en la zona subependinaria del suelo del ventrículo lateral derecho. Se encontró asimismo tumor sólido en el hipotálamo, bilateralmente, en la comisura anterior y en el quiasma óptico. El tálamo claustrum, subtálamo, sustancia negra y tronco cerebral así como la corteza motora y el cerebelo eran normales.

## Lesión vascular

La lesión vascular de ganglios basales es una de las causas más frecuentes de distonía focal (25) o de hemidistonía (26), fundamentalmente en el caso de distonía de inicio tardío, es decir de aparición no inmediata en relación al momento de la lesión (27, 28).

### Caso clínico: Migraña complicada con lesión vascular

Paciente de 22 años (29) de edad que desarrolló una hemiplejía izquierda con déficit sensitivo en el transcurso de una crisis de migraña. Se recobró «ad integrum» pero dos meses más tarde desarrolló un temblor de acción afectando a músculos proximales en ESI, con una actividad distónica en dicha extremidad, de predominio en mano (Figura 5A). Durante la marcha existía también una ligera rotación interna del pie izquierdo. La TAC cerebral mostró un área de baja densidad en el núcleo postero-lateral talámico (Figura 5B). La angiografía vertebral y carotídea fue normal. La patogenia de los accidentes cerebrovasculares en pacientes con migraña no es conocida. El vasoespasmo de las arterias intracraneales o el tromboembolismo secundario a la hipercoagulabilidad observada en algunos de estos pacientes migrañosos puede ser la causa de las lesiones permanentes que algunos de ellos desarrollan.

## Enfermedades metabólicas

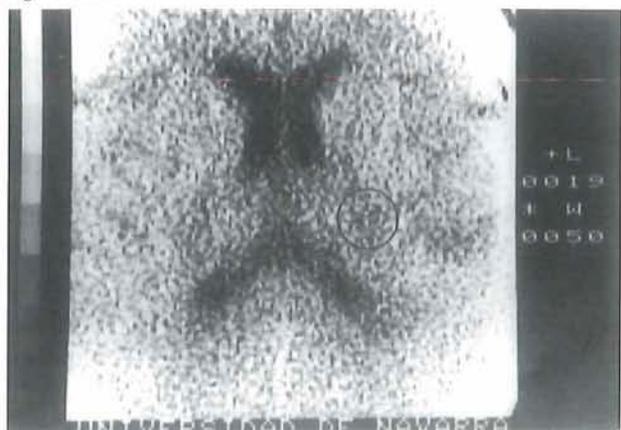
En la revisión de 22 pacientes con hemidistonía publicada en 1985 por Pettigew y Jankovic (26) en dos

Figura 5A



Actividad distónica en mano derecha en una paciente con una lesión isquémica que se desarrolló en el transcurso de un ataque de migraña.

Figura 5B



TAC cerebral de la paciente mostrando un área de baja densidad en el núcleo postero-lateral talámico.

de ellos había una lipofuscinosis como etiología del síndrome distónico. No existe otra referencia en la literatura de enfermedad metabólica como sustrato de una distonía focal, si bien una distonía generalizada como expresión fundamental de una enfermedad de depósito puede debutar con una distonía focal.

### Trauma

La lesión focal del parénquima cerebral por contusión directa o a través de una lesión vascular (30) puede dar lugar a distonía sintomática que en la mayoría de los casos se acompaña de una objetivación de la lesión por neuroimagen a nivel del estriado contralateral.

### Lesión del sistema nervioso periférico

Marsden y cols. en 1984 (31) describieron 4 pacientes que tras un traumatismo en una extremidad desarrollaron dolor, atrofia de Sudeck y «espasmos» musculares sobre una postura distónica sin otras anomalías en la exploración neurológica. Posteriormente se han descrito numerosos casos similares (32).

#### Caso clínico: Distonía focal en el contexto de Atrofia de Sudeck

Mujer de 20 años vista en el Hospital en noviembre de 1980. Dieciocho meses antes había sufrido una lesión en extremidad inferior izquierda, que llevó a la necesidad de inmovilizar esa extremidad mediante una escayola, aunque no se objetivó fractura. A los pocos días la paciente comenzó con dolor y parestesias en pantorrilla y al retirar la escayola la extremidad tenía un aspecto rojizo, estaba caliente y la piel atrófica. La radiografía completó los criterios para el diagnóstico de atrofia de Sudeck. El neurólogo objetivó también paresia en toda la musculatura dependiendo del n. peroneo común, como consecuencia de lesión del mismo.

En junio de 1981 se realizó una simpatectomía lumbar que, sin embargo, no alivió los síntomas persistiendo dolor en EEII. Dos meses más tarde se asociaron movimientos involuntarios en pie izquierdo. La exploración objetivó a parte de los trastornos tróficos ya descritos, movimientos de características distónicas, de flexo-extensión en pie y dedos del pie izquierdo, con ocasionales sacudidas mioclónicas en cuádriceps. Todos los exámenes complementarios practicados (análisis de rutina, electroencefalograma...) fueron normales salvo los hallazgos descritos en la radiografía de la extremidad afectada. El tratamiento con carbamezepina, 600 mg/día alivió los síntomas sin llegar a desaparecer.

### Conclusión

El síndrome distónico obliga al clínico a un primer diagnóstico diferencial entre su carácter idiopático y sintomático. En este segundo caso una anamnesis (historia familiar, tóxicos, ingesta de fármacos, historia de anoxia, o traumatismos) y exploración detalladas son de inestimable valor. La existencia en la exploración de signos que desbordan el síndrome distónico orientan hacia el carácter sintomático de la distonía, así la predominante afectación oro-buco-lingual en la enfermedad de Hallervorden-Spatz o en la Enfermedad de Wilson, las crisis oculogiras en la distonía post-encefa-

lítica o secundaria a neurolépticos, la oftalmoplejia en la histiocitosis azul marino, la atrofia óptica en la enfermedad de Leigh que se asocia a retinopatía en las gangliosidosis, la lipofuscinosis cerioide o la enfermedad de Hallervorden-Spatz, la co-existencia de ataxia en las degeneraciones espino-cerebelosas o de polineuropatía en la leucodistrofia, la ataxia telangiectasia, la acantocitosis o las enfermedades heredo-degenerativas. A veces son datos sistémicos los que orientan el diagnóstico como es el fenotipo peculiar de enfermedades como la homocistinuria, el hipoparatiroidismo o las mucopolisacaridosis o la esplenomegalia en las gangliosidosis, histiocitosis o lipofuscinosis cerioide, entidades que, pueden cursar con un síndrome distónico como principal manifestación neurológica. Una vez orientado el diagnóstico mediante la correcta anamnesis y exploración los exámenes complementarios pertinentes en cada caso (laboratorio, neuroimagen y/o biopsia) nos ayudarán a completar la búsqueda etiológica (Tabla I).

El diagnóstico de distonía de torsión idiopática en sus diversas manifestaciones focal, segmentaria o generalizada viene dado por la ausencia de síntomas o signos neurológicos que desbordan el fenómeno distónico, así como por la evolución clínica propia del carácter idiopático de la distonía y por la ausencia de historia previa de ingesta de fármacos, trauma, etc..., que puedan inducir la aparición de un síndrome distónico puro.

El verdadero reto, sin embargo, está en el diagnóstico precoz de entidades, que al menos inicialmente, pueden cursar con un síndrome distónico puro, sin datos sospechosos en la anamnesis o la exploración del carácter sintomático de la distonía. En este sentido se plantea la conveniencia de realizar un despistaje etiológico mediante la realización de RM, y una analítica que descarte las causas más frecuentes de distonía sintomática (Cu y ceruloplasmina, en sangre y orina, enzimas lisosomiales y acantocitosis en sangre) antes de realizar el diagnóstico de distonía de torsión idiopática.

Tabla I

## RESUMEN DIAGNOSTICO DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DISTONIA SECUNDARIA

DATOS SEMIOLÓGICOS SOSPECHOSOS	LABORATORIO	ELECTRO FISIOLÓGIA	TAC/RM	BIOPSIA	CAUSA
Antecedentes de sufrimiento perinatal	Negativo	SI	Atrofia-cortico-Subcortical-Hipodensidades en GB	SI	- Hipoxia - Status marmoratus - Necrosis estriada
Exposición conocida a neurolépticos o antagonistas del calcio	SI	SI	Normal	SI	Fármacos
Antecedentes de traumatismo. La distonía forma parte de un cuadro más amplio	SI	SI	Patológico Inespecífica	SI	Traumatismo
Antecedentes de incompatibilidad RH. Especial afectación craneal	SI	SI	Con frecuencia patológica	SI	Kernicterus
Risa sardónica. Anillo de Kayser-Flasher	↓ Cu en sangre ↑ Cu en orina ↓ Cerulo plasmia (puede ser normal)	SI	Atrofia o Hipodensidades Centrales	Hepática si la analítica es normal	Enferm. de Wilson
Atrofia óptica	Posible alteración de los niveles de ac. láctico y pirúvico en sangre	SI	Hipodensidades en ganglios basales	En algunos casos alteraciones mitocondriales	Síndrome de Leigh

Tabla I (Continuación)

## RESUMEN DIAGNOSTICO DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DISTONIA SECUNDARIA

DATOS SEMIOLÓGICOS SOSPECHOSOS	LABORATORIO	ELECTROFISIOLOGÍA	TAC/RM	BIOPSIA	CAUSA
Sordera o fotosensibilidad	SI	SI	Alteraciones inespecíficas en ganglios basales	Alteraciones mitocondriales	Mitocondriopatías
Brotos de distonía, hipotonía y epilepsia desde el primer año de vida	Acidemia y Aciduria glutárica o metilmalónica	SI	Hipodensidad en ganglios basales	SI	Defecto catabólico
Retinitis	Negativo	ERG anómalo	Imágenes en «ojo de tigre»	SI	Hallervorden-Spatz
Arreflexia aquilea. Trastornos-conducta	Acantocitosis	Denervación en EMG	Posibles hipodensidades en ganglios basales	SI	Neuroacantocitosis
Trastornos en el FO con mancha rojo-cereza o algún otro tipo de retinitis	↓ B-galactosidasa en sangre ↓ Hexosa-minidasa A o B en sangre Leucocitos y fibroblastos con material anómalo	ERG anómalo Pot. Ev. Samt y visuales anormales	Atrofia cortico-subcortical	Alteraciones típicas en piel y músculo	Lipidosis
Afectación del SN periférico (polineuropatía) coexistiendo con un síndrome pareto-espástico distónico	↓ Aril-sulfatasa en leucocitos y en cultivos de fibroblastos	↓ VCM ↓ VCS (no siempre anormales)	Posibles hipodensidades en sustancia blanca	Acúmulo de sulfátidos en n. sural	Leucodistrofia metacromática
Telangiectasias	↓ IGA ↑ CEA ↑ &Fetoproteína	SI	SI	SI	Ataxia telangiectasia
Hábito longilíneo subluxación del cristalino. Ligero retraso mental	↓ Cistationina en sangre ↑ Homocistina en sangre (Homocistinuria)	SI	Posibles hipodensidades en ganglios basales	SI	Homocistinuria
Deterioro comportamental típico. Distonía 2º quinquenio de vida	SI	SI	SI	SI	Síndrome de Rett

SI = Sin interés.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vaamonde J, Narbona J, Obeso JA. Evaluación y diagnóstico de la distonía de torsión. *Rev Med Univ Navarra* 1991; 3: 20-34.
2. Saint Milaire MH, Burke RE, Bresman SB, Brin MF, Fahn S. Delayed onset dystonia due to perinatal or early childhood asphyxia. *Neurology* 1991; 41: 216-222.
3. Friede RL. *Development neuropathology*. Vienna. Springer-Verlag 1975; pp 88-89.
4. Castaigne P, Bertrand J, Buge A, Godel-Guilliam J, Escourolle R, Martin M. Coma prolongé secondaire a una piqûre d'insecte: Necrose Symetrique des putamens, ramollissement. *Cortical etendu*. *Rev Neurol* 1962; 107: 401-416.
5. Marsden CD, Lang DE, Quinn NP, Mc Donald I, Abolallat A, Nimmi S. Familiar dystonia and visual failure with striatal CT lucencies. *J Neurol Neurosurg Psych* 1986; 49: 500-509.
6. Gallego J, Obeso JA, Delgado G, Villanueva JA. Enfermedad de Leigh con distonía de torsión como única manifestación clínica. *Arch Neurobiol* 1986; 49: 73-78.
7. Brewer GJ, Hill GM, Prossad AG, Cossack ZJ, Rabbani P. Oxal zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 314-320.
8. Porter MT, Fluharty AL, Prannel J et al. A correlation of intracellular cerebroside sulphatase activity in fibroblast with latency in metachromatic leuco-dystrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 44: 660-666.
9. Lang AE, Darke JRT, Kisch I, Strasberg P, Skomoroski MD, O'Coner P. Progressive long-standing «pure» dystonia: A new phenotype of juvenile metachromatic leucodystrophy. *Neurology* 1985; 35: (Suppl) 194.
10. Hagberg B, Hambragcus L, Bensch CA. A case of homocystinuria with a dystonic neurological syndrome. *Neuropediatrics* 1970; 1: 337-343.
11. Davous P, Rondot P. Homocystinuria and dystonia. *J Neurol Neurosurg Psych* 1983; 46: 283.
12. Kempster PA, Brenton DP, Gale AN, Stern GM. Dystonia in homocystinuria. *J Neurol Neurosurg Psych* 1988; 51: 859-862.
13. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, El Gammal T. Hallervorden-Spartz syndrome: clinical and Magnetic Resonance Imaging Correlations. *Ann Neurol* 1988; 24: 692-694.
14. Schaffert DA, Johnson SD, Drayer BP, Johnson PC. Magnetic Resonance Imaging in a patient with Hallervorden-Spartz disease. *Ann Neurol* 1988; 24: 354-355.
15. Bodensteiner JB, Goldblum RM. Progressive dystonia masking ataxia in ataxia-telangiectasia. *Arch Neurol* 1980; 37: 464-465.
16. Rett A. Ueber ein cerebral atrophisches Syndrome bei Hyperamonaemie. *Vienna. Bruder Hollinek*. 1-68.
17. Hagberg BA, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls. *Rett's syndrome*. *Ann Neurol* 1983; 14: 471-479.
18. Coleman M, Brubeker J, Huner K, Smith G. Rett syndrome: a survey of North American patients. *Mental Defic Research* 1988; 32: 117-124.
19. Narbona J, Poch Olivé M. Dystonie dans le syndrome de Rett. In: Szliwonski H, Bormans Y (eds): *Progrés en Neurologic Pediatrique* 1985. Bruxelles. Prodiem.
20. Kerr AM, Stephenson JBP. Rett's syndrome in the west of Scotland. *B Med J* 1985; 291: 579-582.
21. Fitzgerald PM, Jankovic J, Percy AK. Rett syndrome and associated movement disorders. *Mov Disord* 1990; 5: 195-202.
22. Hellstrom B. Progressive dystonia and dyskinesia in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 177-181.
23. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986; 109: 915-938.
24. Narbona J, Obeso JA, Tuñón T, Martínez-Lage JM, Marsden CD. Hemidystonia secondary to localized basal ganglia tumour. *J Neurol Neurosurg Psych* 1984; 47: 704-709.
25. Marsden CD. The focal dystonia. *Seminars in Neurology* 1982; 2: 324-333.
26. Pettigrew LC, Jankovic J. Hemidystonia: A report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psych* 1985; 48: 650-657.
27. Russo IJ. Focal dystonia and lacunar infarction of the basal ganglia. *Arch Neurol* 1983; 40: 61-62.
28. Traub MM, Ridley A. Focal dystonia in association with cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psych* 1982; 45: 1073-1074.
29. Obeso JA, Martínez-Vila E, Delgado G, Vaamonde J, Maraví E, Martínez-Lage JM. Delayed onset dystonia following hemiplegic migraine. *Headache* 1984; 24: 266-268.
30. Mauro AJ, Fahn S. Hemidystonia following «minor» head trauma. *Trans Amer Neurol Assoc* 1980; 105: 229-231.
31. Marsden CD, Obeso JA, Traub MM, Rothwell JC, Kranz H, Lacruz F. Muscle spasms associated with Sudeck's atrophy after injury. *Brit Med J* 1984; 288: 173-176.
32. Robberecht W, Van Hees J, Adriaensen H, Carton H. Painful muscle spasm complicating algodystrophy: central or peripheral disease? *J Neurol Neurosurg Psych* 1988; 51: 563-567.