

DISTONÍAS: FORMAS DE PRESENTACIÓN EN PEDIATRÍA

Dystonias: presentation forms in children

Ricardo Erazo Torricelli

Neurología Pediátrica, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

RESUMEN. Las distonías, definidas como contracciones musculares simultáneas de agonistas y antagonistas, se expresan en el niño como movimiento anormal o cambios posturales (hipertonía distónica). Existen formas pediátricas transitorias (benignas y secundarias a drogas) y permanentes (seculares, primarias o heredodegenerativas). Se describe los cuadros más frecuentes de distonías en el niño, destacando la distonía benigna del lactante de buena evolución, la distonía por toxas perinatales (hiperbilirrubinemia, asfisia) o drogas; las distonías hereditarias primarias y heredodegenerativas más prevalentes cuyo diagnóstico permite manejo y consejo genético adecuados. Entre las formas primarias destacan la distonía de inicio precoz DYT-1 y la sensible a dopa y entre las heredodegenerativas se destaca la aciduria glutárica I y el síndrome de Leigh. El cabal conocimiento de las formas de presentación de las distonías en el niño permite por una parte dirigir los estudios en forma correcta en los casos severos para establecer pronóstico y manejo y evitar estudios innecesarios y costosos en los cuadros leves y benignos.

Palabras clave: Clasificación, Distonía, Distonía muscular, Niños.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del movimiento, frecuentes en la práctica neuropediátrica, están constituidos por tics, temblores, mioclonías, distonías y corea. En esta revisión se hará referencia exclusiva a las distonías y su expresión clínica en pediatría. La definición de distonía ha variado notablemente desde la primera descripción de Oppenheim el año 1911, cuando la denominó distonía musculorum deformans.¹ La distonía se define como las contracciones musculares (sostenidas o intermitentes) simultáneas de músculos agonistas y antagonistas, que provocan torsión con movimientos repetitivos, o más comúnmente, posturas anormales.^{2,4} Las contracciones distónicas son involuntarias y de una relativamente larga duración comparadas con las mioclonías y el corea (100 msegundos a 2 segundos) y generalmente se inician o exacerban con el movimiento voluntario.² La hipertonía distónica, más comúnmente observada en niños con parálisis cerebral, se expresa por hipertonía sin movimiento anormal y se identifica por actividad muscular con la extremidad en reposo y sin esfuerzo antigravitacional.³

CLASIFICACIÓN

La distonía se clasifica de acuerdo a edad de inicio, segmentos corporales afectados (focal o generalizada) y etiología (primaria, secundaria o heredodegenerativa) (Cuadro 1).^{5,6} Recientemente se propuso una clasificación que clarifica más el espectro de las distonías y es más útil para realizar estudios de investigación sobre el tema (Cuadro 2).² Las distonías en el niño pueden ser transitorias o permanentes (crónicas).

Dirigir correspondencia a: Ricardo Erazo Torricelli, Neurología Pediátrica, Hospital Luis Calvo Mackenna, Antonio Varas 360 Providencia, Santiago. Email ricardoerazo@yahoo.com

Declaración de Conflicto de Interés: El autor no tiene conflicto de interés que declarar en relación a este artículo.

Cuadro 1. Clasificación etiológica de distonías.

TIPO	DESCRIPCION
Primaria	Primaria pura La distonía es el único signo clínico (excepto temblor)
	Primaria plus La distonía es prominente y se asocia a otros movimientos anormales.
	Primaria paroxística Ocurre en episodios breves, con intervalos de normalidad. (idiopáticos o sintomáticos)
Secundaria	Síntoma de lesión focal cerebral, exposición a drogas o químicos.
Heredodegenerativa	La distonía es un signo asociado a otras alteraciones neurológicas de enfermedades heredodegenerativas

DISTONÍAS TRANSITORIAS DEL DESARROLLO

Los cuadros de distonía del desarrollo, es decir transitorias y edad dependientes, están bien descritas en la literatura y se observan frecuentemente en la práctica clínica. Se describen a continuación.

Distonía benigna del lactante. Esta entidad se observa generalmente en lactantes de 3 a 8 meses. Se caracteriza por distonías de una o ambas extremidades generalmente superiores con pronación y extensión durante el reposo que desaparece al realizar movimientos voluntarios. Por lo tanto la manipulación es normal y no se afecta el desarrollo psicomotor del lactante. No son necesarios estudios complementarios. Generalmente el cuadro regresa espontáneamente al año de vida.^{7,8}

Tortícolis paroxística benigna. Esta condición es infrecuente y ocurre en lactantes, con episodios de distonías cervicales de horas o días de duración. Pueden asociarse a vómitos y siempre se observa ataxia o inestabilidad de

Cuadro 2. Propuesta de clasificación de distonías (4).

EJE I	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Edad de inicio	Lactancia Infancia Adolescencia Adulthood temprana Adulthood tardía
Distribución corporal	Focal Segmentaria Multifocal Generalizada Hemidistonia
Patrón temporal	
Curso de la enfermedad	Estática Progresiva
Variabilidad	Persistente Acción específica Diurna Paroxística
Signos asociados	Sin signos asociados Con signos asociados
EJE II	ETIOLOGÍA
Patología del SNC	Evidencia de lesión degenerativa Evidencia de lesión estructural (estática) Sin evidencia de lesión estructural(estática)o degenerativa
Hereditaria o adquirida	
Hereditaria	AD, AR, ligada al X, mitocondrial
Adquirida	Noxa perinatal Infección Drogas, tóxicos Vascular Neoplásico Psicógeno
Idiopático	Esporádico Familiar

la marcha concomitante. Mejora espontáneamente antes de los 5 años de vida.⁹ No se conoce la causa de este cuadro, pero en un porcentaje se detecta mutación CACNA 1A típica de la migraña hemipléjica familiar.¹⁰ Pueden evolucionar a cuadros de vértigo paroxístico en edad escolar o migraña en la edad adulta en un porcentaje significativo.

Síndrome de Sandifer. Este cuadro se expresa por distonías cervicales relacionadas con la alimentación en preescolares y escolares.¹¹ Se relaciona con hernia del hiato y reflujo gastroesofágico. Mejora con el tratamiento específico. Es considerada una pseudodistonia.⁴

DISTONÍAS HEREDITARIAS (PRIMARIAS)

Las distonías hereditarias constituyen el grupo más importante en la niñez y se diagnostican por su defecto genético específico (Cuadro 3).⁵ Se les denomina también primarias o "aisladas" aunque comúnmente no

son puras y se asocian a otros signos neurológicos como temblor, parkinsonismo o mioclonías. Se mencionará sólo las más importantes en pediatría.

Distonía generalizada aislada de inicio temprano (DYT1 o Distonía primaria). La distonía generalizada de inicio temprano es la principal causa de distonía de inicio en la niñez-adolescencia y constituye el cuadro paradigmático de las distonías. Se caracteriza por distonías predominantemente multifocales o generalizadas no asociadas a otra signología neurológica y con estudios de imágenes y neurometabólicos normales. Se han identificado varios locus de distonía aislada de inicio temprano y el más frecuente es el gen DYT1, ubicado en el cromosoma 9q34.21. Es el responsable del 90% de los casos en judíos ashkenazis y del 50% en no judíos.¹² La distonía DYT1 se hereda en forma autosómica dominante de baja penetrancia (30-40%). La edad media de inicio es a los 12 años y la clínica predomina en extremidades inferiores. En 2/3 de los casos se generaliza o se torna multifocal a los 5 años de evolución de la enfermedad. El cuadro final varía desde una discapacidad completa hasta la independencia funcional.⁴

Distonía de inicio temprano no DYT1. Existen otros cuadros de distonía de inicio temprano (edad pediátrica) que son producidos por otros defectos genéticos (DYT6) y cuya clínica afecta principalmente musculatura craneal y cervical, con generalización en la mitad de los casos¹³ y otro cuadro con clínica similar (DYT13) de evolución más benigna.¹⁴

Distonía sensible a dopa. La distonía sensible a dopa, llamada también distonía-parkinsonismo o enfermedad de Segawa, tiene gran relevancia en pediatría por ser una de las pocas entidades tratables.¹⁵ Corresponde a la DYT5 según la clasificación genética y la mayoría de los casos se producen por mutación de la GTP ciclo-hidrolasa-I localizada en el cromosoma 14 q 22.1-2.¹⁶ Se inicia en la niñez, (edad promedio a los 6 años), con trastorno de la marcha. Es más frecuente en el sexo femenino. Los síntomas empeoran en el transcurso del día y mejoran después del sueño. El cuadro se caracteriza por distonía asociada a parkinsonismo (rigidez, bradicinesia) lo que obliga a descartar primero el parkinsonismo juvenil antes de efectuar el diagnóstico. Hay casos que simulan cuadro de parálisis cerebral.¹⁷ Todas las formas de presentación responden dramáticamente a pequeñas dosis de L-dopa y algunos también responden a fármacos anticolinérgicos.¹⁸ Existen formas autosómicas rece-

Cuadro 3. Clasificación molecular de distonías hereditarias de inicio en la infancia. Modificado de Uc (5).

Gen	Designación	Herencia	Locus	Enfermedad
DYT 1	TOR 1a	AD	9q	Distonía de torsión idiopática (primaria)
DYT 3	TAF 1	XR	Xq	Distonía - parkinsonismo ligada al X
DYT 4	TUBB4a	AD	19p	Distonía y disfonía "susurrante"
DYT 5a	GCH1 TH	AD	14q	Distonía sensible a Dopa (DSD) (Segawa)
DYT 5b (14)		AR	11p	DSD (deficiencia de TH) (Segawa)
DYT 6	THAP 1	AR	8p	Distonía primaria adolescente/adulto joven
DYT 11	CGCE	AD	7q	Distonía mioclónica (ε-Sarcoglicano)
DYT 12	ATP1 A3	AD	19q	Distonía parkinsonismo de inicio rápido

sivas, clínicamente más severas, con compromiso cognitivo y retraso del desarrollo psicomotor, producidas por mutaciones de la misma GTP - I, de la tirosina hidroxilasa y de la sepiapterina reductasa y que no responden bien a la L-dopa. Se les denomina en conjunto fenotipo encefalopático del lactante. (FEL) Recientemente se ha detectado mutación del gen codificador del transportador de dopamina (SLC6A3) en este grupo de pacientes y se le ha denominado síndrome de deficiencia del transportador de dopamina. (SDTD) Estudio de líquido cefalorraquídeo detecta elevación de la relación ácido homovanílico (HVA)/ 5 hidroxindolacético (HIAA) y el PET ausencia de actividad dopaminérgica en núcleos basales en niños con SDTD.¹⁹

Síndrome Mioclono-Distonia. Este cuadro, clasificado como GYT11, podría ser sinónimo al mioclono esencial.⁴ Se produce por mutación del gen Epsilon sarcoglicano locus 7q21.²⁰ Se inicia en la infancia o adolescencia y se manifiesta por distonía que afecta principalmente tronco, brazos, cuello. Se asocia a mioclonías en el 50% de los casos. La coexistencia de trastornos psiquiátricos (trastorno obsesivo compulsivo, depresión) y la mejoría con la ingestión de alcohol son bien conocidas. Su curso es de progresión lenta o de estabilización.⁵

DISTONÍAS HEREDODEGENERATIVAS

Se producen por errores congénitos del metabolismo, la mayoría de origen autosómico recesivo y de inicio en edad pediátrica. Se caracterizan por distonía en todos sus grados asociada a otros signos neurológicos. Las neuroimágenes, estudios metabólicos y genéticos ayudan a la confirmación diagnóstica. A continuación se describirán los cuadros más frecuentes en pediatría.

Aciduria glutárica tipo I. La aciduria glutárica tipo I es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutación del gen de la glutaril-CoA deshidrogenasa localizado en el cromosoma 19p3.2. Se trata de una enzima mitocondrial, que cuando está reducida o ausente produce acumulación de ácido 3 hidroxiglutarico en plasma, orina y LCR. Su presencia en el cerebro produce muerte neuronal. La AG I se manifiesta generalmente entre los 5-14 meses, aunque antes suele observarse hipotonía o retraso motor. La macrocefalia se observa en el 70% de los casos. Generalmente la enfermedad comienza abruptamente con convulsiones, vómito y letargia desencadenada por infección aguda. La secuela neurológica característica es la distonía. El curso clínico es variable y la mejor evolución depende de la precocidad del tratamiento, idealmente antes de iniciados los síntomas.⁵

Lesch Nyhan (LN). La enfermedad de Lesch Nyhan, de herencia recesiva ligada al X, es la mayor expresión del espectro LN y se produce por defecto del metabolismo de las purinas que produce déficit de la enzima hipoxantina-guanina-fosforibosil transferasa (Xq26). La clínica se expresa en la lactancia (6 a 18 meses) con hipotonía, retraso psicomotor o espasticidad. Posteriormente se agrega atetosis y cuando la enfermedad llega a su máxima expresión predomina la distonía pero se asocia a temblor y corea. En

el 85% de los casos se observa agresión y autoagresión que incluye automutilación. La sobrevida frecuentemente alcanza más allá de la tercera década.⁵

Niemann Pick I C. Es una enfermedad de depósito de lípidos de herencia autosómica recesiva. Debido a falla en la homeostasis intracelular del colesterol, que produce acumulación de este lípido no esterificado en diferentes órganos. Se caracteriza por visceromegalia, trastornos psiquiátricos y neurológicos. Destaca parálisis supranuclear de la mirada vertical especialmente superior y los movimientos anormales entre los que predomina la distonía.^{3,5}

Enfermedad de Wilson (EW). Es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutación del gen ATP7B que codifica la ATPasa transportadora de cobre (13q14.3) Esto origina un bloqueo de la excreción del cobre, que se acumula en el hígado, cerebro y otros órganos. Los signos clínicos son edad-dependientes. La manifestación más precoz en el niño es la insuficiencia hepática y posteriormente aparecen signos neurológicos, especialmente distonía progresiva, rigidez y disartria, con aparición de anillo de Kayser y Fleischer en el borde del iris. El diagnóstico se confirma con valores bajos de ceruloplasmina y cobre en plasma y valores altos de cupruria.^{5,6}

Síndrome de Leigh (SL). El síndrome de Leigh es una enfermedad mitocondrial causada por defectos en una o varias enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, especialmente citocromo oxidasa C y también complejo piruvato deshidrogenasa, complejo I, II y biotinidasa. Se caracteriza por retraso o regresión psicomotriz desde los primeros meses de vida, compromiso de tronco cerebral (oftalmoplejia, hiperventilación) atrofia óptica, signos piramidales y extrapiramidales. Es frecuente la existencia de distonía.²¹ La neuroimagen muestra lesiones en tronco cerebral y ganglios basales. En el grupo de encefalomiopatías asociadas a depleción del ADN mitocondrial, destaca la mutación de la succinil CoA liasa 2 (SUCLA 2) que se expresa por hipotonía, crisis, ptosis palpebral, hipoacusia y distonías de predominio distal. Se detecta aumento de ácido metilmalónico en sangre y la neuroimagen muestra alteraciones similares al SL (SL like).²²

DISTONÍAS SECUNDARIAS

Las distonías secundarias son producidas por diferentes causas: defectos estructurales (hipoxia, isquemia, hiperbilirrubinemia) tumores, encefalitis infecciosas/ postinfecciosas, tumores, tóxicos y fármacos.)

Defectos estructurales cerebrales. La gran mayoría de las distonías adquiridas de la infancia son producidas por noxa perinatal: hiperbilirrubinemia y encefalopatía hipóxico-isquémica, que se expresan como parálisis cerebral extrapiramidal o mixta. Generalmente se manifiesta en el período neonatal, pero no infrecuentemente la distonía aparece varios años después (distonía retardada).^{23,24} La hemidistonía puede producirse durante la infancia principalmente por accidentes vasculares cerebrales.

Tóxicos/fármacos. Los fármacos y tóxicos que pueden producir distonías son principalmente: bloqueadores

dopaminérgicos, bloqueadores cálcicos, anticonvulsivantes, manganeso, monóxido de carbono y metanol. Generalmente producen distonía focal aguda de rápida recuperación al suspender el fármaco. Sin embargo puede existir también distonía tardía.

Causas infecciosas/post infecciosas. La encefalitis por anticuerpos anti receptores NMDA, la panencefalitis esclerosante subaguda y la encefalomiéлитis pueden mostrar clínica de distonía aguda o subaguda.³

Psicógena. Cuando el movimiento anormal no es clínicamente clasificable, pero se asemeja a la distonía, (pseudodistonía) debe sospecharse causa psicógena, la que se confirma por negatividad de neuroimágenes y análisis toxicológico.

CONCLUSIONES

Para abordar en forma certera las distonías en pediatría debe realizarse primero descarte de causas secundarias, lo cual se realiza esencialmente con la anamnesis detallada, semiología clínica, estudios toxicológicos y de neuroimagen. Si la clínica más las neuroimágenes son concordantes con determinadas enfermedades metabólicas/neurodegenerativas deberá realizarse estudios metabólicos complementarios. En casos de distonía con normalidad de todos los exámenes antes mencionados debe plantearse la causa primaria y eventualmente realizar estudio genético. De esta forma se puede definir mejor el pronóstico y tratamiento de las distonías.

BIBLIOGRAFÍA

- Oppenheim H. About a rare spasmodic disease of childhood and young age (Dysbasia lordotica progresiva, dystonia musculorum deformans). *Neurologische Centralblatt* 1911;1090-107.
- Mink JW. Special concerns, defining, studying and treating dystonia in children. *Mov Dis* 2013;28(7):921-25.
- Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics*. [Revista en Internet]. 2003 [Consultado el 23 de febrero del 2014];111(1):e89-e97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509602>.
- Albanese A, Bhatia K, Bressman S, De Long MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28(7):863-73.
- Fernandez-Alvarez E, Nardocci N. Update on paediatric dystonia. *Degenerative Neurologic Neuromuscular Disease* 2012;2: 29-41.
- Uc EY, Rodnitzky RL. Dystonia in children. *Semin Ped Neurol* 2003;10(1):52-61.
- Deonna TW, Ziegler AL, Nielsen J. Transient idiopathic dystonia in infancy. *Neuropediatrics* 1991;22(4):220-24.
- Deonna TW, Ziegler AL, Nielsen J. Transient idiopathic dystonia in infancy. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(2):96-102.
- Deonna T, Martin D. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Arch Dis Child* 1981; 56(12): 956-59.
- Giffin NJ, Benton S, Goadsby BJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:490-93.
- Werlin SL, D'Souza BJ, Hogan WJ, Dodds WJ, Arndorfer RC. Sandifer syndrome: an unappreciated clinical entity. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:374-8.
- Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997;17(1):40-8.
- Blanchard A, Ea V, Roubertie A, Martin M, Coquart C, Claustres M, et al. DYT6 dystonia: review of the literature and creation of the UMD Locus-Specific Database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. *Hum Mutat* 2011;32(11):1213-24.
- Bentivoglio AR, Ialongo T, Contarino MF, Valente EM, Albanese A. Phenotypic characterization of DYT13 primary torsion dystonia. *Mov Disord* 2004;19(2):200-6.
- Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genetics* 1994;8:236-42.
- Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003;33(3):195-201.
- Nygaard TG, Waran SP, Levine RA, Naini AB, Chutorian AM. Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1994;11:236-40.
- Di Capua M, Bertini E. Remission in dihydroxyphenylalanine-responsive dystonia. *Mov Disord* 1995; 10(2):223.
- Kurian MA, Li Y, Zhen J, Meyer E, Hai N, Christen HJ, et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: An observational cohort and experimental study. *Lancet Neurol* 2011;10(1):54-62.
- Asmus F, Zimprich A, Tezenas Du Montcel S, Kabus C, Deuschl G, Kupsch A, et al. Myoclonus-dystonia syndrome: Epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype. *Ann Neurol* 2002;52(4):489-92.
- Campistol J, Cusi V, Vernet A, Fernández-Alvarez E. Dystonia as a presenting sign of subacute encephalomyelopathy in infancy. *Eur J Pediatr* 1986;144(6):589-91.
- Morava E, Steuerwald U, Carrozzo R, Kluijtmans LA, Joensen F, Santer R, et al. Dystonia and deafness in children with SUCLA2 defect: clinical course and biochemical markers in 16 children. *Mitochondrion* 2009;9(6):438-42.
- Burke RE, Fahn S, Gold AP. Delayed-onset dystonia in patients with "static" encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43(9):789-97.
- Cerovac N, Petrovic I, Klein C, Kostic VS. Delayed-onset dystonia due to perinatal asphyxia. A prospective study. *Mov Disord* 2007;22(16):2426-9.

ABSTRACT. Dystonias, defined as simultaneous contractions of agonists and antagonists muscles, are expressed in children as abnormal movement or postural changes (dystonic hypertonia). There are pediatric transitional forms (benign and secondary to drugs) and permanent (sequelae, primary or hereditary degenerative). The most common forms of dystonia in children is described, highlighting the most prevalent benign dystonia in infant of good performance, dystonia secondary to perinatal toxas (hyperbilirubinemia, asphyxia) or drugs; primary hereditary dystonias and hereditary degenerative whose diagnosis allows management and suitable genetic counseling. Among the primary forms of dystonia include early onset DYT-1 and sensitive to dopa and between hereditary degenerative disorders glutaric aciduria I and Leigh syndrome are highlighted. The thorough understanding of diverse forms of dystonia in children on the one hand allow direct studies correctly in severe cases to establish prognosis and management and also avoid unnecessary and costly studies in mild and benign pictures.

Keywords: Children, Classification, Dystonia, Muscular dystonia.