

# ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA FRENTE AL PACIENTE PEDIÁTRICO CON DISTONÍAS

*Diagnostic orientation in the pediatric patient with dystonia*

**Alfredo Cerisola**

Médico Pediatra. Neuropediatra. Cátedra de Neuropediatría. Facultad de Medicina, UDELAR. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Br. Artigas 1550. CP 11600. Montevideo, Uruguay

**RESUMEN.** En el año 2013 se publicó una revisión de la definición y clasificación de distonías realizada por un comité de expertos internacional. En el presente trabajo, se procurará aplicar esta nueva clasificación a los pacientes pediátricos con distonías para orientar el razonamiento diagnóstico. La nueva clasificación propone una revisión del esquema previo e identifica dos ejes diferentes: manifestaciones clínicas (edad de inicio, distribución corporal, patrón temporal, presentación aislada o asociada a otras manifestaciones neurológicas o sistémicas) y etiología (tipo de patología del sistema nervioso, causas hereditarias o adquiridas demostrables o distonías idiopáticas). Las manifestaciones clínicas y los estudios de neuroimagen orientarán la realización de los estudios posteriores, ya sean estudios genéticos y/o metabólicos, incluyendo el estudio de los neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo, en el orden que se identifique como prioritario por frecuencia y por la probabilidad de diagnosticar una enfermedad con tratamiento específico.

**Palabras clave:** Clasificación, Definición, Distonía, Pediatría, Trastornos del movimiento.

## INTRODUCCIÓN

En el año 2013, un consenso internacional auspiciado por la Dystonia Medical Research Foundation, la Dystonia Coalition, y la European Dystonia Cooperation in Science and Technology (COST) Action, ha publicado una actualización de la definición y clasificación de las distonías, modificando conceptos tradicionales incorporados en el pensamiento clínico, procurando sustituir los términos tradicionales (distonía "primaria", "primaria-plus", "heredodegenerativa", etc.) que hacían referencia a múltiples variables (clínicas, etiológicas, evolutivas) por conceptos más acordes al estado actual del conocimiento clínico y de la investigación básica. Los integrantes del consenso consideran que los cambios en la terminología van a facilitar la comunicación y a promover investigaciones futuras en el campo de las distonías.<sup>1</sup>

Las causas de distonía en la infancia son muy numerosas y, en una misma patología, la presentación clínica de las distonías puede ser considerablemente heterogénea.<sup>1-6</sup> En el presente trabajo, se analizará la aplicación de esta nueva propuesta de clasificación para orientar el razonamiento diagnóstico en el paciente pediátrico con distonía y para la elaboración de los planes de estudio dirigidos a la confirmación del diagnóstico etiológico.<sup>1</sup>

## ACTUALIZACIÓN DE LA DEFINICIÓN DE DISTONÍAS

El consenso definió a la distonía como un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones muscula-

res sostenidas o intermitentes que causan movimientos y/o posturas anormales, muchas veces repetitivas. Los movimientos distónicos son típicamente estereotipados, causan contorsión, y pueden ser temblorosos. La distonía muchas veces es iniciada o empeora con la acción voluntaria y se asocia con difusión de la activación muscular a músculos que normalmente no participan de dicha postura o movimiento ("overflow muscle activation").<sup>1,2</sup>

Se han reconocido varias condiciones que resultan en movimientos, posturas o espasmos anormales que no están asociadas con la fenomenología específica de las distonías. La definición revisada intenta excluir estas condiciones que pueden imitar a las distonías, también denominadas pseudodistonías. En general, las pseudodistonías tienen una causa conocida o presumida que se piensa que difieren de las causas de del amplio grupo de las distonías. Los ejemplos más comunes son: tics distónicos (tónicos), head tilt o tortícolis paroxística congénita (patología vestibular, parálisis del nervio troclear), subluxación atlanto axial, malformación de Chiari, tortícolis muscular congénita, Síndrome de Klippel-Feil, causas neuromusculares (Síndrome de Isaacs, etc.), espasmos (hipocalcemia, hipomagnesemia, alcalosis), causas ortopédicas y reumatológicas, Síndrome de Sandifer, etc. Existe cierto debate si las distonías psicogénicas pueden ser listadas bajo las formas "pseudo" o las formas adquiridas. El panel finalmente llegó a un consenso en clasificar las distonías psicogénicas como adquiridas.<sup>1</sup>

## CLASIFICACIÓN DE DISTONÍAS

El diseño de cualquier sistema de clasificación para distonías depende de los objetivos de subdividir y agrupar los múltiples trastornos que pueden presentarse con distonías.

*Dirigir correspondencia a:* Alfredo Cerisola. Cátedra de Neuropediatría. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Br. Artigas 1550. CP 11600. Montevideo, Uruguay.

*Email:* alfredocerisola@gmail.com

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

Por un lado, hay una necesidad de un sistema de clasificación que sea clínicamente útil para ayudar a guiar el diagnóstico clínico, los exámenes diagnósticos y el tratamiento. Por otro lado, hay una necesidad de un sistema de clasificación que organice el conocimiento actual en relación a los mecanismos biológicos para guiar las futuras investigaciones científicas. Estas dos necesidades son relativamente diferentes, lo cual convierte en un desafío el desarrollo de un único sistema de clasificación que sea satisfactorio para todos los propósitos.<sup>1</sup>

Históricamente, ha habido un amplio acuerdo de que las clasificaciones propuestas previamente basadas en la edad de inicio y en la región del organismo afectada han sido clínicamente útiles y deben ser mantenidas.<sup>1-8</sup> El término "primaria" es utilizado habitualmente como un descriptor etiológico de casos genéticos o idiopáticos en los cuales la distonía es aislada y no hay alteraciones patológicas consistentes. Este doble significado (clínico y etiológico) no contribuye a la claridad y actualmente se desaconseja el uso del término primario. Términos puente tales como "distonías plus" fueron introducidos para reconocer síndromes específicos en los cuales la distonía predomina pero se combina con otras manifestaciones neurológicas tales como mioclonus o parkinsonismo, y en los cuales no hay degeneración neuronal. Esta asociación de conceptos no es consistente porque introduce una vez más variables clínicas dentro de un esquema de clasificación presumiblemente "etiológico".<sup>1</sup> También el término "heredodegenerativas", utilizado en sistemas de clasificación etiológica actualmente existentes, es problemático por muchas razones. Algunos trastornos que son típicamente ubicados en esta categoría son degenerativos pero no hereditarios, tales como la enfermedad de Parkinson esporádica. Otros trastornos son heredados, pero no hay evidencia de procesos degenerativos, tales como en la enfermedad de Lesch-Nyhan. Juntar estas condiciones muy diferentes bajo un título tiene un valor limitado para la comprensión de los mecanismos biológicos y sus potenciales relaciones.<sup>1</sup>

Otro esquema más recientemente utilizado para la organización de las distonías hereditarias está basado en el sistema de códigos DYTn establecido por el Comité de Nomenclatura de Genes de la Organización Genoma Humano. Este sistema fue desarrollado para asignar etiquetas a loci de genes definidos por análisis de ligamiento y es utilizado para clasificar las distonías hereditarias en muchas revisiones recientes. Sin embargo, tiene muchas limitaciones: (a) las asociaciones estadísticas con marcadores genéticos ligados están sujetas a errores; (b) los loci pueden ser denominados sin conocimiento de los genes responsables y, con la identificación del gen causal, pueden producirse cambios en la designación DYTn; (c) no todos los trastornos designados como DYTn son trastornos distónicos (se incluyen síndromes de mioclonus-distonía y de distonía-parkinsonismo), y (d) supone un listado completo de los trastornos hereditarios con distonías pero muchos trastornos fueron descritos y se les identificó un locus antes de que se desarrollara

la convención DYTn (ejemplos importantes de trastornos distónicos sin loci DYT incluyen la enfermedad de Wilson, Lesch-Nyhan, aciduria glutárica tipo I).<sup>1</sup>

## **PROPUESTA DE NUEVA CLASIFICACIÓN DE DISTONÍAS**

La nueva clasificación propone una revisión del esquema previo e identifica dos ejes diferentes: manifestaciones clínicas y etiología. Se considera que una combinación de estos dos sets de descriptores puede proveer información significativa en cualquier paciente con distonía y servir como base para el desarrollo de estrategias de estudio y tratamiento.<sup>1</sup> Ver Cuadro 1.

## **RECONOCIMIENTO DE SÍNDROMES DISTÓNICOS**

La clasificación a lo largo del primer eje está principalmente dirigida a facilitar el reconocimiento clínico, el diagnóstico y el tratamiento. Una vez que un paciente ha sido clasificado de acuerdo con este eje, la identificación de las características clínicas de la distonía y de las manifestaciones asociadas define un patrón sindrómico y ayuda en la orientación clínica entre las diversas presentaciones y asociaciones de distonías. Los síndromes distónicos tienen un considerable grado de variabilidad fenotípica con frecuente superposición entre los diferentes síndromes. No hay una presentación patognomónica que permita una correlación clínico-etiológica consistente, tanto para las formas genéticas como para las formas ambientales.<sup>1</sup>

Los patrones sindrómicos más comunes que se encuentran en la práctica clínica son la distonía aislada generalizada de inicio temprano (cuyas formas más frecuentes de causa genética son la distonía DYT1, que codifica la proteína TorsinA, autosómica dominante con baja penetrancia y, en segundo lugar, la distonía DYT6, de inicio juvenil y herencia autosómica dominante), la distonía aislada focal o segmentaria de inicio en la edad adulta, la distonía-parkinsonismo (que incluye la distonía-sensible-a-dopa (DRD), la enfermedad de Wilson, Parkin-1 y parkinsonismo asociado a DJ-1 (PARK2, 6, y 7), distonía-parkinsonismo ligado al X/Lubag (DYT3), la distonía parkinsonismo de inicio rápido (DYT12), y la neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (NBIA, incluyendo PANK2- y neurodegeneración asociada a PLA2G6, neuroferritinopatía, y otras) y el mioclonus-distonía.<sup>1,2,5</sup>

## **CRITERIOS PARA ELABORAR UN PLAN DE ESTUDIOS EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON DISTONÍA.**

En una serie de 279 pacientes pediátricos con distonías severas, las causas más frecuentes fueron la parálisis cerebral (53.7%), la lesión cerebral adquirida (18.2%), seguidas de las que fueron clasificados como distonías primarias (10.7%); primarias-plus (6.8%) y heredodegenerativas (10.3%).<sup>9</sup> El plan de estudios se basa, en primer lugar, en

**Cuadro 1.** Propuesta de nueva clasificación de las distonías.

**EJE I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS DISTONÍAS**

**Edad de inicio:**

**Lactante (nacimiento a 2 años)**

Alta probabilidad de ser debida a un error innato del metabolismo.<sup>1,11</sup>

*Congénito / infancia temprana:*

1. Parkinsonismo: EIM de dopamina, deficiencia de piruvato carboxilasa
2. Temblor: EIM de la dopamina
3. Movimientos complejos bizarros: acidurias orgánicas clásicas
4. Distonía: acidurias orgánicas, enfermedades mitocondriales (Síndrome de Leigh).<sup>11</sup>

*Primer año de vida:*

1. Distonía generalizada, corea, balismo: Lesch-Nyhan, defectos de la síntesis de creatina
2. Distonía de inicio subagudo, temblor, corea: Síndrome de Leigh, acidurias orgánicas.<sup>11</sup>

**Infancia (3 – 12 años)**

- La distonía que emerge entre los 2 y los 6 años de edad puede ser más consistente con parálisis cerebral, especialmente si sigue a un período de retraso del desarrollo motor.<sup>1</sup>
- La distonía DYT1 generalmente se inicia en este rango de edades.<sup>1,2</sup>
- La edad media de inicio de la distonía-sensible-a-dopa (DYT5) está entre los 4 y los 6 años.<sup>2</sup>
- En relación a los EIM,<sup>11</sup> la orientación diagnóstica en este grupo de edades es:
  1. Síndrome disquinético agudo grave: Aciduria glutárica tipo I (AG1).
  2. Disquinesia progresiva con diagnóstico de parálisis cerebral: AG1, GM1, GM2, EIM de la dopamina no tratado.
  3. Distonía, coreoatetosis, Síndrome **rigido**-aquinético: PKAN, mutaciones PLA2G6.
  4. Distonía paroxística inducida por el ejercicio: Deficiencia de GLUT-1.
  5. Temblor, distonía, balismo: Deficiencia de GAMT.
  6. Distonía focal, temblor: homocistinuria.

**Adolescencia (13 – 20 años)**

- Disartria, distonía, temblor, Síndrome **rigido**-aquinético: Enfermedad de Wilson, enfermedades lisosomales, PKAN.<sup>11</sup>
- DYT6.<sup>1,11</sup>

**Adulthood temprana (21 – 40 años)**

(estos rangos de edades no corresponden con el objetivo de este trabajo)

**Adulthood tardía (> 40 años)**

**Distribución corporal<sup>1</sup>** (fuertes implicancias para el diagnóstico y para el tratamiento):

**Focal** (una sola región del cuerpo afectada).

Ej.: blefarospasmo, distonía oromandibular, distonía cervical, distonía laríngea, calambre del escritor

**Segmentaria** (dos o más segmentos contiguos afectados).

Ej.: distonía craneal (blefarospasmo con compromiso facial inferior y mandibular o compromiso de la lengua) o distonía bibraquial

**Multifocal** (dos o más segmentos no contiguos afectados)

**Generalizada** (el tronco y, por lo menos, otros 2 sitios están involucrados; las formas generalizadas se distinguen en las que tienen compromiso de miembros inferiores y las que no lo tienen)

**Hemidistonia** (están involucradas la mayor parte de las regiones del cuerpo restringidas a uno de los lados del organismo).

El inicio como hemidistonia sugiere buscar en primer lugar lesiones encefálicas estructurales.<sup>1,4</sup>

**Patrón temporal:<sup>1</sup>**

**Curso de la enfermedad**

**Estático:** alteración estructural

**Progresivo:** enfermedades genéticas y metabólicas

**Variabilidad diurna**

**Persistente**

- Distonía que persiste aproximadamente de igual grado durante todo el día.

**Específica de acción**

- Distonía que ocurre solamente durante una actividad o tarea particular
- La misma actividad motora puede predeciblemente inducir una distonía.
- La distonía no es más evidente cuando la acción que la indujo ha finalizado.

**Fluctuaciones diurnas**

- Distonía que fluctúa durante el día, con una variación circadiana reconocible en cuanto a la ocurrencia, severidad y fenomenología.

**Paroxística**

- Episodios bruscos auto-limitados de distonía generalmente inducidos por un desencadenante con retorno al estado neurológico persistente:
- El mismo desencadenante en diferentes ocasiones puede o no inducir un ataque.
- Típicamente perduran después de que el desencadenante ha finalizado.<sup>1,14</sup>

## Manifestaciones clínicas asociadas:<sup>1</sup>

**Distonía aislada o combinada con otros trastornos del movimiento** (es una descripción fenomenológica y no tiene relación con la etiología)

### Distonía aislada:

- La distonía es la única manifestación motora, con la excepción del temblor
- Dentro de las causas genéticas – metabólicas, pueden presentarse con distonía aislada los EIM de la dopamina, Gangliosidosis GM1 y GM2, PKAN, Síndrome de Leigh, Leucodistrofia metacromática juvenil, y las mutaciones en los genes TOR1A (DYT1), TUBB4 (DYT4), THAP1 (DYT6), PRKRA (DYT16), CIZ1 (DYT23), ANO3 (DYT24), y GNAL (DYT25).<sup>1,11,12</sup>

### Distonía combinada: coexistencia con otros movimientos anormales (tales como mioclonus, parkinsonismo, etc.)

- La distonía no necesariamente tiene que ser el trastorno del movimiento predominante.<sup>1</sup>
- Las distonías combinadas de causas monogénicas son subdivididas en **persistentes** (mutaciones en GCHI [DYT5], SGCE [DYT11], y ATP1A3 [DYT12], con TAF1 más probablemente – pero aún no demostrado – relacionado a DYT3) y **paroxísticas** (mutaciones en PNKD [DYT8], PRRT2 [DYT10], y SLC2A1 [DYT18]).<sup>12</sup>

## Otras manifestaciones neurológicas o sistémicas

- Listado de manifestaciones neurológicas asociadas (ej: espasticidad, ataxia, retraso global del desarrollo, trastorno del desarrollo intelectual, regresión cognitiva)
- Otras manifestaciones asociadas:<sup>1,11</sup>
  1. Viscerales: Investigación para enfermedades lisosomales, ácidos orgánicos urinarios
  2. Oculares:
    - Si presenta atrofia óptica: gen LHON,
    - Si presenta apraxia oculomotora: gen aprataxin
    - Si presenta telangiectasias: alfa-fetoproteína, estudios inmunológicos y gen ataxia-telangiectasia
    - Si presenta retinitis pigmentosa: dosificación plasmática de vitamina E, PKAN, investigaciones para enfermedades mitocondriales y lisosomales
  1. Sordera: actividad plasmática de biotinidasa, glicosaminoglicanos y oligosacáridos en orina, considerar investigaciones para enfermedades mitocondriales y para gen distonía/sordera
  2. Otras manifestaciones sistémicas

## EJE II. ETIOLOGÍA

### Tipo de patología del sistema nervioso

Evidencia de degeneración (alteración estructural progresiva, tal como la pérdida neuronal).<sup>1</sup>

Evidencia de lesiones estructurales (alteraciones del neurodesarrollo no-progresivas o lesiones adquiridas).<sup>1</sup>

Sin evidencia de degeneración o lesión estructural.<sup>1</sup>

### Hereditaria, adquirida o idiopática:

**Hereditaria** (formas de distonías de probado origen genético).

#### Por su patrón de herencia:

1. **Autosómica dominante:** DYT1, DYT5, DYT6, DYT11, Distonía-parkinsonismo de inicio rápido (DYT12), Neuroferritinopatía (NBIA3), Atrofia dentato-rubro-palido-luisiana, y Enfermedad de Huntington.
2. **Autosómica recesiva:** Listado en continuo crecimiento. Las formas más destacadas incluyen: enfermedad de Wilson, PKAN (NBIA1), PLAN (NBIA2), enfermedad de Parkinson juvenil tipo 2 (PARK2), numerosas enfermedades metabólicas
3. **Recesiva ligada al X:** Enfermedad de Lubag (DYT3), Síndrome de Lesch-Nyhan, Síndrome de Mohr-Tranebjaerg.
4. **Mitocondrial:** Síndrome de Leigh, atrofia óptica y Distonía de Leber.

El listado de todas las enfermedades genéticas que se manifiestan con distonías excedería la extensión de este trabajo.<sup>2,9-16</sup>

**Adquirida** (distonía debida a una causa específica conocida).

1. **Lesión cerebral perinatal** (hipoxia isquemia / encefalopatía hiperbilirrubinémica que generan parálisis cerebral distónica, distonía de inicio tardío).<sup>1,8</sup>
2. **Infección del SNC:** encefalitis viral, encefalitis letárgica, panencefalitis esclerosante subaguda, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, otras (tuberculosis, sífilis, etc.).<sup>1,8</sup>
3. **Fármacos** (Levodopa y agonistas dopaminérgicos, Bloqueantes dopaminérgicos (Neurolepticos), bloqueantes cálcicos, anticonvulsivantes).<sup>1,8</sup>
4. **Tóxicos** (manganeso, cobalto, disulfuro de carbono, cianuro, metanol, disulfiram, y ácido 3-nitropropiónico, monóxido de carbono).<sup>1,8</sup>
5. **Vasculares** (ACV, MAV, hemorragia, Síndrome antifosfolípido).<sup>1,8</sup>
6. **Neoplasia** (tumores cerebrales, y encefalitis paraneoplásicas).
7. **Lesión cerebral adquirida:** traumatismo encefalocraneano,<sup>1</sup> neurocirugía cerebral (incluyendo ablaciones estereotáxicas), lesión por electricidad.<sup>1,8</sup>
8. **Psicogénica** (funcional)

**Idiopática** (causa desconocida)

**Esporádica**

**Familiar**

la orientación a través de la clasificación por las manifestaciones clínicas. Sin embargo, la identificación de una forma específica de distonía basada únicamente en una evaluación clínica transversal es, muchas veces, difícil o imposible, dada la heterogeneidad fenotípica. La observación cuidadosa de la expresión fenotípica de la distonía en sí misma, de las manifestaciones clínicas asociadas, de los signos específicos, y del curso evolutivo de la enfermedad, puede proveer claves orientadoras respecto a la clasificación correcta de las distonías, primer escalón crítico en el camino para establecer el diagnóstico.<sup>10</sup>

El siguiente paso es siempre la realización de una resonancia magnética encefálica, la cual es muy útil en la aproximación diagnóstica debido a imágenes patognomónicas o muy características en las distonías adquiridas de causa perinatal, traumática, vasculares, tumorales y en múltiples errores innatos del metabolismo (EIM): Aciduria glutárica tipo 1 (AG1), Aciduria L-2-hidroxiglutarica, Enfermedad de Canavan, Síndrome de Leigh, Gangliosidosis, Leucodistrofia metacromática, Enfermedad de Wilson, Deficiencia de PKAN, Hipermanganesemia, y la espectroscopía en la deficiencia de creatina cerebral y en la enfermedad de Sjöëgren-Larsson. En algunos casos las imágenes son sugestivas pero que pueden ser similares a las de otros trastornos: Aciduria 4-OH-butírica, Deficiencia de biotinidasa, CDG, NCL, MCT8, Deficiencia de PLAG6, Deficiencia de Vitamina E, Enfermedad de los ganglios basales con respuesta a la tiamina, Niemann-Pick-C. En otros casos, las alteraciones pueden estar presentes solo en los episodios de descompensación: Acidurias orgánicas (clásicas y cerebrales), enfermedades mitocondriales. Finalmente, existen enfermedades genéticas en las cuales las neuroimágenes son generalmente normales: deficiencias dopaminérgicas, Lesch-Nyhan, GLUT-1.<sup>4,11</sup>

Se han propuesto guías para el estudio de unas pocas distonías monogénicas. El estudio genético de DYT1 se recomienda para pacientes con: (a) distonía aislada con inicio en un miembro antes de los 30 años, (b) en casos en los que se afecta primero un miembro y luego se produce una rápida generalización, y (c) en aquellos con un familiar con una distonía de inicio temprano. Sin embargo, es importante destacar que, debido a la baja penetrancia, el estudio genético no es predictivo de enfermedad y no debe ser realizado en familiares asintomáticos de pacientes con DYT1. Asimismo, es de poca utilidad realizar estudios de DYT1 a pacientes que continúan con distonía focales después de los 30 años de edad, particularmente en ausencia de una historia familiar de distonía generalizada de inicio temprano. DYT6 es mucho más rara que DYT1. La indicación clínica para este

estudio parte del compromiso cervical, un fenotipo mixto y una mayor edad al inicio de la distonía que en DYT1. El diagnóstico definitivo parte de la detección de una mutación en el gen THAP1. Aquí, debe considerarse la posibilidad de deleciones si no se encuentra ningún cambio de base en la secuenciación de los tres exones del gen.<sup>4,12</sup>

Un ensayo con L-dopa es recomendable en todos los pacientes con distonía de inicio temprano sin un diagnóstico alternativo. El análisis del gen GCH1 debe ser realizado en todos los pacientes con distonía y respuesta a L-dopa.<sup>2,4</sup> Si no se ha alcanzado el diagnóstico se recomienda la realización de un estudio de LCR para determinar la relación glucorraquia / glucemia (< 0,6 orienta a deficiencia de GLUT1) y el estudio de neurotransmisores (tetrahidrobiopterina, biopterinas, neopterinas, ácido homovalínico, ácido 5-hidroxiindolacético, 3-metox-4-hidroxi-feniletilglicenilglicol). El estudio de los neurotransmisores debe considerarse especialmente si el paciente presenta trastornos del movimiento fluctuantes, disrupción intermitente de los movimientos oculares, retraso del desarrollo, con o sin crisis epilépticas e hipotonía.<sup>4,13</sup>

El algoritmo para las distonías secundarias puede proceder si la evaluación para distonías paroxísticas primarias es negativa o, puede ser planteada desde el comienzo cuando las manifestaciones clínicas sugieran una causa secundaria para distonía. La RM del encéfalo es crítica para la evaluación de las distonías secundarias. Cuando la neuroimagen es normal, las investigaciones del laboratorio se recomiendan para determinar una causa metabólica e incluyen: hemograma con lámina periférica (neuroacantocitosis), gasometría, ácido láctico, amonio, funcional y enzimograma hepático, función renal, uricemia, uricosuria, creatinuria, aminoácidos séricos y urinarios, ácidos orgánicos urinarios, dosificación de vitamina E, enzimas lisosomales, inmunoglobulinas séricas, alfa-feto-proteína.<sup>4,11</sup>

En la aproximación diagnóstica de los trastornos metabólicos con trastornos del movimiento como manifestación predominante, siempre es conveniente considerar primero la posibilidad de un trastorno tratable: acidurias orgánicas, homocistinurias, deficiencia de biotinidasa, deficiencia de GLUT1, deficiencia de creatina, errores congénitos del metabolismo de la dopamina, enfermedad de Wilson, deficiencia de vitamina E, abetalipoproteinemia, enfermedad de los ganglios basales con respuesta a la biotina, Niemann-Pick -C, xantomatosis cerebrotendinosa.<sup>11</sup>

Además de los diferentes tipos de causas secundarias consideradas en la clasificación y listadas en el Cuadro 1, deben tenerse en cuenta las encefalitis inmunomediadas de reciente descripción como las encefalitis por anticuerpos anti-NMDA.<sup>17</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28(7):863-73.
2. Fernández-Álvarez E, Pérez Dueñas B. Trastornos del movimiento. En: Campistol J. *Neurología para pediatras: enfoque y manejo práctico*. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2011: 253-68
3. Cardoso F. Movement disorders in childhood. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:S13-6.
4. Lalli S, Canavese C, Zorzi G, Nardocci N, Albanese A. Diagnostic issues in childhood and adult dystonia. *Expert Opin Med Diagn* 2011;5(6):483-500.
5. Skogseid IM. Dystonia - new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand* 2014;(198 Suppl):13-9.
6. Mink JW. Special concerns in defining, studying, and treating dystonia in children. *Mov Disord* 2013;28(7):921-5.
7. Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, Hallett M, Lang AE, Mink JW, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord* 2010; 25(11):1538-49.
8. Scheitschnaider A. Enfermedades de los núcleos de la base. En Fejerman N, Arroyo H. *Trastornos motores crónicos en niños y adolescentes*. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2013: 59-69
9. Lin JP, Lumsden DE, Gimeno H, Kaminska M. The impact and prognosis for dystonia in childhood including dystonic cerebral palsy: a clinical and demographic tertiary cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 doi: 10.1136/jnnp-2013-307041. [Epub ahead of print]
10. García-Cazorla A, Ormazábal A, Artuch R, Pérez-Dueñas B, López-Casas J, Fernández-Álvarez E, et al. Errores congénitos de los neurotransmisores en Neuropediatría. *Rev Neurol* 2005;41(2):99-108.
11. García-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M, Pérez-Dueñas B, Pineda M, Campistol J, et al. Inborn errors of metabolism and motor disturbances in children. *J Inher Metab Dis* 2009;32(5):618-29.
12. Morgante F, Klein C. Dystonia. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2013;19(5):1225-41
13. Patterson MC. Movers and shakers: diagnosing neurotransmitter diseases with CSF. *Neurology* 2010;75(1):15-7.
14. De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure* 2013;22(10):803-11.
15. Serrano M, Rebollo M, Depienne C, Rastetter A, Fernández-Álvarez E, Muchart J, et al. Reversible generalized dystonia and encephalopathy from thiamine transporter 2 deficiency. *Mov Disord* 2012;27(10):1295-8.
16. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, Chang R, Gasperini S, Saletti V, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol* 2012;71(4): 520-30.
17. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 2013;162(4):850-856.

**ABSTRACT.** In 2013, an international expert consensus committee published an update of the definition and classification of dystonia. In this article, we intend to apply this new classification system to dystonic pediatric patients to improve the diagnostic approach. The new classification system proposes a revision of the previous scheme and identifies two main axes: clinical features (age at onset, body distribution, temporal pattern, isolated dystonia or combined with other neurologic or systemic manifestations) and etiology (type of nervous system pathology, inherited or acquired or unknown cause of dystonias). Clinical features and neuroimaging studies would guide the next steps, either genetic tests and/or metabolic studies, including cerebrospinal fluid investigations of neurotransmitter metabolites and pterins, doing first those for the more frequent disorders and for treatable diseases.

**Keywords:** *Classification, Definition, Dystonia, Movement disorders, Pediatrics.*