

Distonías secundarias

Secondary dystonia

Juan Camilo Rodríguez (1)

RESUMEN

Las distonías que se generan por una causa específica (secundaria), son menos frecuentes que las distonías primarias (genéticas). Las causas son multifactoriales, incluyendo lesiones puntuales en alguna estructura cerebral, así como toxinas, medicamentos o infecciones.

PALABRAS CLAVE: distonía, ganglios basales, neoplasias encefálicas (DeCS).

SUMMARY

Dystonia emerging from a specific cause (secondary dystonia) are by far less frequent than genetic counterpart (primary dystonia). Some of these causes include focal brain lesions, toxins, drugs and infections among many others.

KEY WORDS: Dystonia, basal ganglia, brain tumours (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Las distonías secundarias son menos frecuentes que las distonías primarias (1). Ocasionadas por lesiones objetivadas a nivel cerebral, en su mayoría en la región gangliobasal, comprometiendo el putamen o sus conexiones aferentes/ eferentes. También se han documentado lesiones del tronco cerebral que pueden resultar en distonía (2). El desarrollo distónico posterior a la lesión puede ser inmediato, aunque en muchos casos puede tardar inclusive meses para presentarse. Asimismo, la distonía puede empeorar en caso de que la extremidad este con yeso o inmovilizada por tiempo prolongado (3).

El estudio de las distonías secundarias puede ser extenso dado el gran número de entidades en el diagnóstico diferencial y a que cada año se presentan nuevas etiologías. A continuación se resumen algunas causas:

- Causa tumorales: tumores cerebrales
- Causa vascular: ECV, síndrome antifosfolípido
- Causas tumorales: trauma craneoencefálico, trauma raquí-medular cervical
- Causas desmielinizantes: esclerosis múltiple, mielínolisis pontina
- Causas infecciosas, posinfecciosas y encefálicas: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, HIV, leucoencefalopatía esclerosante subaguda, síndrome de Reye

- Causas metabólicas: hipoparatiroidismo
- Causas inmunes: síndrome de Sjogren, mieloma múltiple, síndrome de Rasmussen
- Causas tóxicas: manganeso, monóxido de carbono, disulfato carbónico, cianuro, metanol, disulfiram, ácido 3-nitropropionico, picadura de avispa (4)
- Causas del desarrollo: lesiones cerebrales perinatales (ejemplo: paquigiria, parálisis cerebral atetoide, entre otros), siringomielia
- Causas mecánicas: lesión por electricidad
- Causa farmacológicas: levodopa, agentes bloqueadores del receptor D2 (distonía tardía, reacción distónica aguda), ergotismo, fármacos antiepilépticos
- Otras causas: malformaciones arteriovenosas e hipoxia

Cuando ocurre la distonía en la forma de reacción distónica aguda, la misma puede ser producida por una gran variedad de fármacos, (tabla 1) (5). Lo habitual es que la respuesta distónica se presente en las primeras 48 horas de toma o colocación de la medicación, predominantemente tiene una afección cefálica que afecta la cara, laringe o crisis oculógiras (6). Frecuentemente se acompaña de cuadros psicológicos, particularmente ansiedad o depresión. Estos cuadros deben ser manejados en urgencias, ante el riesgo de alteraciones respiratorias por distonías bulbares. El manejo incluye la suspensión inmediata del agente inductor,

(1) Médico, Universidad Nacional; neurólogo, Clínica Portoazul, Barranquilla, Colombia.

Tabla 1. Algunos fármacos relacionados con reacciones distónicas agudas

Antipsicóticos típicos
Antipsicóticos atípicos (menos frecuentes)
Domperidona (8)
Amitriptilina (9)
Fluoxetina
Dextrometorfano (10)

medicación anticolinérgica y tratamiento de soporte según la necesidad del paciente. Las medicaciones antidopaminérgicas son la causa frecuente de reacciones distónicas agudas, así como de distonías tardías, caracterizadas por comprometer músculos axiales. En estos casos aparte de la terapia de soporte se indica cambiar el tratamiento a bloqueadores de receptores dopaminérgicos atípicos (ejemplo: clozapina) o anticolinérgicos. Otras opciones empleadas incluyen relajantes musculares tipo baclofen o estimulación cerebral profunda (7).

Cuando se examinan pacientes con distonía es fundamental prestar atención a claves que pudieran orientar hacia una causa secundaria. Es fundamental la realización de una adecuada anamnesis, enfatizando en antecedentes como epilepsia, trauma asociado, encefalitis, hipoxia perinatal, exposición a drogas (particularmente a bloqueadores de receptores dopaminérgicos), alteraciones del desarrollo, entre otros. Al examen físico deben descartarse alteraciones neurológicas incluyendo paresias, alteraciones en el tono muscular (particularmente espasticidad), ataxias, amiotrofias, compromiso bulbar franco, etc. Otros factores que orientan hacia una causa secundaria incluyen distonías que inician en reposo (y no en acción), compromiso temprano del habla, hemidistonías, alteraciones de otros sistemas de la economía (ejemplo: organomegalias) y anormalidades de laboratorio o pruebas de imagen.

Una característica particular de las distonías es que pueden ser disminuidas con trucos sensitivos táctiles o propioceptivos (gestos antagonistas). Algunos estudios sugieren que estos trucos se asocian en muchos de los casos a normalización del incremento de actividad del córtex primario sensitivomotor y del área motora suplementaria contralateral (11). Aunque la presencia de trucos es más frecuente en las distonías primarias, también se puede ver en las distonías secundarias, incluyendo las distonías psicógenas (12). En las distonías secundarias es importante resaltar las hemidistonías, cuadros que afectan la mitad del cuerpo y que en la mayoría de las ocasiones tienen una etiología secundaria (13). Las causas más frecuentes de hemidistonía incluyen enfermedad cerebrovascular, trauma

y lesiones perinatales. Se presentan más en pacientes jóvenes con edades alrededor de los 20-25 años, con una latencia posterior a la lesión desencadenante que oscila entre los 2 y los 4 años (cuando la latencia es muy prolongada se le denomina distonía de inicio tardío) (14) y se caracterizan por lesiones gangliobasales que son evidenciadas en el 50 % de los casos (la mayoría comprometiendo el putamen).

Existen cuadros distónicos que presentan parkinsonismo o mioclonus, los cuales no se asocian a un claro componente degenerativo o muerte neuronal, relacionándose más con una alteración neuroquímica. Los mismos se denominan síndromes distónicos plus e incluyen 3 entidades: distonía con respuesta a dopa, distonía con respuesta a agonista dopa y la distonía mioclonus (15).

La distonía con respuesta a dopa (también denominada DYT 5) es un cuadro descrito por Segawa (16) y que se caracteriza por inicio habitualmente en la infancia, asociando a la distonía características parkinsonianas (bradicinesia, rigidez, pérdida de reflejos posturales, postura en flexión). En algunos casos presenta una marcha característica con la tendencia a caminar sobre los dedos de los pies. Cuando el trastorno comienza en la adultez puede hacerlo en forma de distonía focal del brazo, cuello o cabeza, así como presentarse como un síndrome parkinsoniano y confundirse con una enfermedad de Parkinson idiopática. Los pacientes habitualmente responden muy bien a dosis bajas de levodopa, lo cual no tiene relación con la edad de presentación ni el tiempo de inicio de la medicación, posterior al desarrollo de los síntomas. La distonía con respuesta a dopa es una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico dominante y con el gen causante de la enfermedad mapeado en el cromosoma 14q, que codifica para la ciclohidrolasa GTP I. Las pruebas funcionales tipo PET- FDOPA y SPECT-BCIT son normales en estos cuadros. El diagnóstico diferencial debe plantearse principalmente con la enfermedad de Parkinson idiopática juvenil, la cual se manifiesta raramente antes de los 8 años, ocurre predominantemente en varones y se asocia frecuentemente a un fenómeno distónico al inicio. Estos cuadros tienen una evolución progresiva, requieren dosis moderadas-altas de levodopa, y en pruebas funcionales tipo PET FDOPA muestran disminución en la captación de dopa (17). Otro diagnóstico diferencial de la DRP es la distonía torsional primaria, entidad poco común en menores de 6 años, sin predominio de género, con poca o ninguna respuesta a levodopa, ni beneficio con el sueño, y con tendencia al empeoramiento clínico (18).

La distonía con respuesta a agonista dopaminérgico es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por la reducción en la actividad de la descarboxilasa del l-aminoácido aromático (AADC) y secundariamente por un metabolismo reducido de la conversión a dopamina y 5-hidroxitriptófano. Los síntomas responden parcialmente

tanto a agonistas dopa como a inhibidores de la monoaminoxidasa, sin embargo existe una gran variabilidad en el grado de respuesta (19). El diagnóstico se basa en niveles bajos de AADC plasmáticos y sus metabolitos, así como disminución de aminas biógenas en LCR. Se sugiere además la realización de secuenciación del gen AADC. Clínicamente se presenta como distonía asociada a hipotonía, hipocinesia, y trastornos del desarrollo (20). Los pacientes pueden desarrollar parkinsonismo, disfunción autonómica, oculogiría, otros trastornos de movimiento paroxísticos y ataques de sueño.

La distonía-mioclonus tiene un patrón autosómico dominante, con el gen codificado en el cromosoma 7q. Este cuadro tiende a mejorar con el alcohol, usualmente compromete la parte superior del cuerpo respetando las piernas. Su progresión es lenta, y tiene tendencia a la estabilización (21).

Un gran número de condiciones neurodegenerativas pueden generar cuadros distónicos (raramente la distonía es la única manifestación), siendo muchas de estas enfermedades raras, lo cual puede convertir al estudio de las mismas en costoso, laborioso y desgastante. Por lo anterior, se sugiere realizar abordajes racionales basados en asociaciones sindrómicas. Esto es, buscar síntomas o signos en los pacientes que permitan acotar las posibilidades diagnósticas. Por ejemplo, si se evidencia en el paciente una neuropatía periférica, lo anterior delimitaría las opciones diagnósticas a unas cuantas (ataxia espinocerebelosa, neuroacantocitosis, leucodistrofia metacromática, etc). A continuación se sugieren algunas asociaciones sindrómicas a tener en cuenta:

- Distonía y parkinsonismo (22): enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, síndrome corticobasal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, ataxia espinocerebelosa (particularmente el SCA3), gangliosidosis GM1, distonía-parkinsonismo ligado al X, distonía-parkinsonismo de comienzo rápido.
- Distonía y trastornos del movimiento ocular (23): enfermedad de Niemann-Pick C, ataxia-telangiectasia, enfermedad de Wilson, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva.
- Distonía y compromiso bulbar prominente (24): neuroacantocitosis, síndrome neuronal con acumulación de hierro, enfermedad de Wilson.
- Distonía y ataxia (25): ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, DRPLA, atrofia multisistémica, neuroacantocitosis, ataxia y distonía cervical, gangliosidosis GM1.
- Distonía y neuropatía periférica (26): leucodistrofia metacromática, ataxia espinocerebelosa, neuroacantocitosis, gangliosidosis GM1.
- Distonía y ceguera (27): síndrome de Mohr-Tranebjaerg.
- Distonía y trastornos del neurodesarrollo (28): aminocidemias.
Asimismo, se debe considerar el patrón de herencia de este tipo de distonías, lo cual contribuye al acotamiento diagnóstico de estos cuadros:
 - Herencia dominante ligada al x: síndrome de Rett.
 - Herencia recesiva ligada al X: distonía-parkinsonismo ligado al X (Lubag, DYT3), síndrome de Mohr-Tranebjaerg (síndrome distonía-sordera).
 - Herencia autosómica dominante: parkinsonismo juvenil con distonía, enfermedad de Huntington, neuroferriropatía (neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral tipo 3), mutación en FTL1 (29) enfermedad de Machado-Joseph (SCA3), atrofia dentatorubro-palidoluisiana, otras degeneraciones espinocerebelosas, enfermedad de Cretuzfeldt-Jakob, calcificaciones gangliobasales familiares.
 - Herencia autosómica recesiva: enfermedad de Wilson, enfermedad de Niemanm-Pick tipo C, lipofuscinosis ceroidea juvenil neuronal (enfermedad de Batten), gangliosidosis GM1 y gM2, leucodistrofia metacromática, síndrome de Lesch-Nyhan, homocistinuria, acidemia glutárica, deficiencia de triosafosfato isomerasa, aciduria metilmalónica, enfermedad de Hartnup, ataxia telangiectasia, ataxia de Friedrich, NBIA1 y 2, neuroacantocitosis, enfermedad de inclusión hialina intranuclear neuronal, paraplejía espástica hereditaria con distonía, síndrome de Sjogren-Larsson.
 - Herencia probablemente autosómica recesiva: degeneración palidal progresiva.
 - Herencia mitocondrial: enfermedad de Leigh, enfermedad de Leber.

Al considerar las pruebas diagnósticas en la investigación de las distonías degenerativas se deben considerar los siguientes estudios, enfatizando la necesidad de delimitar el diagnóstico, para evitar costos innecesarios máxime cuando muchas de las pruebas no son de fácil disponibilidad en nuestro medio (4):

- Estudios genéticos: huntingtina (enfermedad de Huntington), gen PANK2 y cadenas ligeras de ferritina (neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral), SCA 1, 2, 3, 5, 7, 17 (ataxia espinocerebelosa), gen DRPLA (DRPLA), NPC ½ (enfermedad de Niemann Pick C), ATM (ataxia telangiectasia), TIMM8A (síndrome de Mohr-Tranebjaerg).
- Pruebas hemáticas: acantocitos (neuroacantocitosis, neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral), cobre, ceruloplasmina (enfermedad de Wilson, neurode-

generación con acumulación de hierro cerebral), aminoácidos plasmáticos (aminoacidemias), enzimas lisosomales (gangliosidosis GM 1/2, leucodistrofia metacromática), alfa-fetoproteína (ataxia telangiectasia), inmunoglobulinas (ataxia telangiectasia), CK (neuroacantocitosis), cromatografía lipídica (HARP).

- Test de orina: ácidos orgánicos urinarios (aminoacidemias), cobre en orina de 24h (enfermedad de Wilson).
- RM cerebral: deposición de Cu (neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral), atrofia del caudado (enfermedad de Huntington), leucodistrofia (leucodistrofia metacromática), alteraciones de señal alta (aminoacidemias).
- Imágenes funcionales: DaT- scan anormal (enfermedad de Parkinson idiopática, síndrome corticobasal, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva).
- Otros: examen por lámpara de hendidura y biopsia hepática (enfermedad de Wilson), electromiografía y velocidades de conducción nerviosa (leucodistrofia metacromática, neuroacantocitosis, ataxia espinocerebelosa), electroretinografía (neurodegeneración con acumulación de hierro).

Al considerar el diagnóstico diferencial de los cuadros distónicos, es muy importante tener en cuenta los cuadros psicogénicos (30), verdaderos retos diagnósticos que deben sospecharse ante los siguientes hallazgos:

- En relación con los movimientos: la alteración disminuye o desaparece con la distracción, responde a placebo, sugestión o psicoterapia, inicia como una postura fija, asocia movimientos faciales que incluyen mover la boca de un lado al otro, presenta remisiones espontáneas, comienza de manera abrupta, asocia movimientos fluc-

tuantes que cambian con el tiempo, presenta movimientos adicionales no consistentes con el patrón básico de movimiento (temblor rítmico, marcha bizarra, lentitud deliberada al realizar una actividad voluntaria, movimientos bizarros en respuesta a ruido o estímulo inesperado) (31).

- En relación con otros factores: debilidad fluctuante, cambios en patrón de alteración sensitiva, múltiples somatizaciones, autolesiones, comorbilidad psiquiátrica, ser trabajador de la salud, estar envuelto en asuntos legales o de compensación relacionados o “ganancia” secundaria (32).

No debe dejarse de lado en el diagnóstico diferencial otros síndromes neurológicos en los cuales se pueden presentar posturas anómalas y sostenidas, y que no se consideran verdaderas distonías, denominándose pseudodistonías (33). Dentro de las mismas se encuentran el síndrome de Sandifer, el síndrome de la persona rígida, síndrome de Satoyoshi, síndrome de Isaacs, enfermedades óseas, tortícolis musculares o posturales congénitas, síndrome de Klippel-Feil, siringomielia, enfermedad de Chiari, tortícolis vestibular, artritis reumatoide juvenil, entre otros. Otros trastornos del movimiento de frecuencia más rara que se pueden asociar con distonías son los tics distónicos, distonías con disquinesias paroxísticas (quinesiológicas, no quinesiológicas, por el ejercicio, benignas infantiles), o la distonía hipnógena la cual parece tener una etiología epileptiforme a nivel frontal (34).

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Jankovic, Joseph, and Eduardo Tolosa, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
2. Loher T, Krauss J K. Dystonia associated with pontomesencephalic lesions. *Mov Disord*. 2009; 24(2):157-67. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.22196>
3. Okun MS, Nadeau SE, Rossi F, Triggs WJ. Immobilization dystonia. *J Neurol Sci*. 2002;01(1):79-83.
4. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):5-18. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x>
5. Matsumoto, Hemstreet MK, Lai NL, Thurkauf A, De Costa BR, Rice KC. Drug specificity of pharmacological dystonia. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;36(1):151-55.
6. Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *European J Neurol*. 2004;11(6):361-70. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00845.x>
7. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, Ge M, Ma Y. Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. *Chin Med J (Engl)*. 2006;11(9):2069-74.
8. Bonuccelli U, Nocchiero A, Napolitano A, Paoletti AM, Melis GB, Corsini GU. Domperidone-induced acute dystonia and polycystic ovary syndrome. *Mov Disord*. 1991;6(1):79-81. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.870060116>
9. Ornadel D, Barnes EA, Dick DJ. Acute dystonia due to amitriptyline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(5):414.
10. Graudins A, Fern RP. Acute dystonia in a child associated with therapeutic ingestion of a dextromethorphan containing cough and cold syrup. *J Toxicol Clin*. 1996;34(3):351-52.

11. Neumann WJha A, Bock A, Huebl J, Horn a, Schneider JH, et al. Cortico-pallidal oscillatory connectivity in patients with dystonia. *Brain*. 2009;138(7):1894-906. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/brain/awv109>
12. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery*. 2004;54(3):613-21.
13. Narbona J, Obeso JA, Tunon, T Martinez-Lage JM, Marsden CD. Hemi-dystonia secondary to localised basal ganglia tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(7):704-09.
14. Burke RE, Fahn S, Gold AP. Delayed-onset dystonia in patients with "static" encephalopathy. *J Neurol Psychiatry*. 1980;43(9):789-97.
15. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1074-85. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70232-0](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70232-0)
16. Segawa M, Nomura Y. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In *Parkinson's Disease. From Clinical Aspects to Molecular Basis*. 1991;(pp. 167-177). Springer Vienna.
17. Foltynic T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*. 2002;249(2):138-45.
18. Grundmann K. Primary torsion dystonia. *Arch Neurol*. 2005;62(4):682-85. <http://doi.org/10.1001/archneur.62.4.682>
19. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, Clayton PT, Hinton V, Hyland K, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency Clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology*. 2004;62(7):1058-65.
20. Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 2010;75(1):64-71. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e620ac>
21. Quinn NP. Essential myoclonus and myoclonus dystonia. *Mov Disord*. 1996;11(2):119-24. <http://doi.org/10.1002/mds.870110202>
22. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser TA. systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES task force. *European journal of neurology*. 2006; 13(5):433-444.
23. Novotny EJ, Singh G, Wallace DC, Dorfman LJ, Louis A, Sogg RL, et al. Leber's disease and dystonia A mitochondrial disease. *Neurology*. 1986;36(8):1053-1053.
24. Uc EY, Rodnitzky RL. Childhood dystonia. *Seminars in pediatric neurology*. 2013;10(1):52-61.
25. Hagenah JM, Zühlke C, Hellenbroich Y, Heide W, Klein C. Focal dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia 17. *Mov Disord*. 2004;19(2):217-20. <http://doi.org/10.1002/mds.10600>
26. Horvath R, Holinski-Feder E, Neeve V, Pyle A, Griffin H, Ashok D, Nürnberg P. A new phenotype of brain iron accumulation with dystonia, optic atrophy, and peripheral neuropathy. *Mov Disord*. 2012;27(6): 789-93. <http://doi.org/10.1002/mds.24980>
27. Swerdlow RH, Wooten GF. A novel deafness/dystonia peptide gene mutation that causes dystonia in female carriers of Mohr-Tranebjaerg syndrome. *Ann Neurol*. 2001;50(4):537-40.
28. Darras BT, Ampola MG, Dietz WH, Gilmore HE. Intermittent dystonia in Hartnup disease. *Pediatr Neurol*. 1989;5(2):118-20.
29. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, Jackson MJ, Coulthard A. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain*. 2007 Jan;130(Pt 1):110-9
30. Lang AE. Psychogenic dystonia: a review of 18 cases. *Can J Neurol Sci*. 1995;22(2):136-43.
31. Fahn S. Psychogenic movement disorders. In *Hyperkinetic Movement Disorders: Differential Diagnosis and Treatment* 2001;375-384. Blackwell, New York.
32. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(4):406-12.
33. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):780-90.
34. Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia and nocturnal wandering. *Neurology*. 1992;42(Suppl 6): 61-67.