

Manejo médico de la distonía

Medical management of dystonia

Oscar Bernal Pacheco (1)

RESUMEN

Para el manejo médico de la distonía se han utilizado tradicionalmente varios fármacos encaminados a disminuir esta condición y a mejorar la calidad de vida. Las terapias orales solas o combinadas proporcionan control parcial de los síntomas y en la mayoría de los casos hay que recurrir a terapias invasivas.

PALABRAS CLAVE: distonía, antagonistas colinérgicos, baclofeno (DeCS).

SUMMARY

During the last years, several drugs has been tried in order to try to diminish the impact of this condition and improve the quality of life of patients who suffer from dystonia. Oral therapy alone or in combination, generates only partial symptom relief and most of the cases end up requiring other more invasive therapies.

KEY WORDS: Dystonia, Anticholinergics, Baclofen (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Las primeras aproximaciones terapéuticas que se intentaron hacia mediados del siglo XX, se enfocaron en las medicaciones vía oral; aun hoy para algunos tipos de distonía se siguen usando cuando el paciente llega por primera vez a la consulta. Sin embargo, dada la escasa respuesta en la mayoría de las distonías con un solo fármaco, el siguiente paso es la combinación de fármacos orales, algunos basados en las posturas del paciente, intentan terapia intratecal con baclofeno, en casos de distonía focal y segmentaria puede ser necesario adicionar toxina botulínica y finalmente como última opción y si es necesario cirugía, con evidencia en algunas distonías generales y segmentarias. El objetivo de este capítulo es revisar el uso de los medicamentos orales, su alcance, beneficio y en qué tipos de distonía definitivamente sirven.

Tratamiento farmacológico: los acercamientos terapéuticos con medicación oral para las distonías, descansan principalmente en un adecuado diagnóstico clínico y de ser posible etiológico. Aunque en este aparte, no nos

enfocaremos en el acercamiento diagnóstico al paciente, antes de entrar en el tema, dejamos una serie de claves que ayudarán en este proceso (tabla 1) (1-6).

Aunque las investigaciones desde hace más de un siglo, se han enfocado en los medicamentos orales, la mayoría de las distonías presentan poca o nula respuesta a estos tratamientos (1-5). Sin embargo aquellas distonías que responden lo hacen de forma dramática, con muy pocos efectos secundarios y con beneficio sostenido. De otro lado, aunque con el tiempo puede haber remisión de algunas distonías, especialmente las secundarias a medicamentos, la gran mayoría de estas requieren un tratamiento adicional para la mejoría sintomática del dolor, posturas, recuperación de la funcionalidad y mejoría de la calidad de vida (5-7).

Se debe aclarar desde la primera visita que la respuesta a la medicación es variable y usualmente requiere combinación de medicamentos, incluyendo también aplicación de toxina botulínica. Si el paciente puede requerir estimulación cerebral profunda o lesión palidal, debe ser como último recurso y cumplir con ciertos requisitos, que se tratan en la sección correspondiente a la cirugía de este consenso.

(1) Profesor, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Instituto Roosevelt, Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia

Tabla 1. Pasos a seguir en la aproximación terapéutica de las distonías

1. Identifique el tipo de distonía (focal, segmentaria, etc.) y verifique si hay otros movimientos anormales incluyendo espasticidad.
2. Descarte causas potencialmente tratables (medicamentos, enfermedad de Wilson, lesiones estructurales, psicógenas).
3. Trate de identificar las causas genéticas (si es posible realice un familiograma).
4. Explique al paciente y si es necesario a su familia acerca de su enfermedad.
5. Enséñele trucos sensitivos, necesidad de ejercicio, posturas adecuadas y el tratamiento a usar tanto de medicamentos como la rehabilitación. Explique efectos adversos y probabilidad de control con estas terapias.
6. Trate otras condiciones concomitantes tales como: depresión, ansiedad, dolor, otros movimientos y posturas anormales como espasticidad, temblor, etc.
7. Háblele cuando sea necesario de otras terapias como toxina botulínica y si es la primera opción no dude en usarla o remitir al paciente a una clínica de toxina.
8. La última opción es la cirugía, donde debe hablarse acorde a cada caso y debe tenerse en cuenta la denervación selectiva, la palidotomía y la estimulación cerebral profunda.

Los medicamentos orales se recomiendan principalmente para el tratamiento de distonía segmentaria y generalizada. La tabla 2 muestra las opciones orales que se han usado, incluyendo las que están disponibles en el país y otras no disponibles que se pueden tener en cuenta en caso de que indicado.

1. **Anticolinérgicos:** Estos fármacos bloquean los receptores de la acetilcolina en los ganglios de la base.
2. **Dopaminérgicos:** fármaco que actúa a través de la acción en los receptores postinápticos de la dopamina y otras monoaminas (serotonina, noradrenalina) en el sistema nervioso central.
3. **GABAérgicos:** Amplifican la transmisión de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA).
4. **Relajantes musculares:** Existe una amplia categoría de medicamentos con diversos mecanismos de acción. A la fecha no existen estudios que soporten su uso en el tratamiento de las distonías, sin embargo, muchos pacientes parecen obtener beneficios al menos parciales, especialmente relacionado con mejoría del dolor muscular.
5. **Otros:** Una amplia variedad de medicamentos han sido revisados y documentado en series de casos. Sin embargo, no hay estudios clínicos que respalden su uso.

Tabla 2. Medicamentos orales utilizados en distonías

Anticolinérgicos: trihexifenidilo, benzotropina, etopropazine, orfenadrine, prociclidine.

Dopaminérgicos: levodopa, pramipexole, ropinirole, amantadina.

Bloqueadores dopaminérgicos: Tetrabenazina, Reserpina (Descontinuado por efectos secundarios)

GABAérgicos: alprazolam, baclofen, clordiazepoxido, clonazepam, diazepam.

Relajantes musculares: baclofen, benzodiazepinas, carisoprodol, cloroxazone, ciclobenzaprina, metaxalone, metocarbamol, orfenadrine.

Otros: carbamazepina especialmente para discinesias paroxísticas cinecinogénicas (DPC), acetazolamida en DPC secundarias, cannabidiol, cyproheptadine, gabapentin, litio, mexiletine, nabilona, riluzole, tizanidina, zolpidem, fenitoína, ácido valproico, pregabalina, levetiracetam.

Para distonías asociadas a:

Enfermedad de Wilson: D-penicilamina, trientina tetratiomolibdato, sulfato de zinc.

Deficiencia de transporte de quelación de manganeso.

Acumulación de hierro: quelantes de hierro (Deferiprona).

Para xantomatosis cerebrotendinosa: ácido quenodeoxicólico.

Enfermedad Niemann Pick, tipo C: tratamiento con Miglustat.

Abetalipoproteinemia: vitamina E, dieta baja en grasas.

Aciduria glutárica, tipo I: restricción de lisina, controlar desencadenantes como fiebre, enfermedades agudas.

Acidemia metilmalónica y acidemia propiónica: dieta baja en proteínas, evitar desencadenantes como fiebre, enfermedades agudas.

Toxina botulínica tipo A y B

La toxina botulínica es una neurotoxina producida a partir de la bacteria anaerobia *Clostridium Botulinum*, que actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular produciendo una denervación química transitoria. Existen 7 serotipos (A, B, C, D, E, F, G), dentro de los cuales el tipo A es el más ampliamente desarrollado. “Esta toxina está compuesta por una fracción toxica que contiene dos cadenas, una ligera (50 kDa) y una pesada (100 kDa), ligadas por un puente disulfuro” (1). La toxina botulínica es considerada el tratamiento de elección para la mayoría de las distonías focales y segmentarias de las cuales se va a explicar en otro capítulo.

Terapia dopaminérgica

Existen varios medicamentos dopaminérgicos siendo la levodopa la más conocida, sin embargo, también se deben

tenerse en cuenta los agonistas dopaminérgicos y la amantadina, este último tiene un efecto débil sobre los receptores D2 además de su acción colinérgica y sobre receptores de glutamato. Los pacientes que inicien con posturas distónicas en la infancia o adolescencia y/o que presenten además síntomas parkinsonianos, se sugiere intentar una prueba terapéutica con levodopa, sin importar si es focal, segmentaria, generalizada o incluso si es primaria o secundaria. Esta aproximación nos ayudará a detectar y adicionalmente a tratar aquellas distonías que responden a levodopa como la DYT5 o también denominada enfermedad de Segawa (8-16).

En nuestra consulta cada vez vemos más pacientes de diferentes edades que se presentaron como distonías de variadas presentaciones que se diagnosticaban inicialmente como parálisis cerebral e incluso enfermedad de Parkinson que empeoraron progresivamente y al recibir una dosis de levodopa mostraron marcada mejoría sostenida a través del tiempo, incluso por décadas (13). Aunque estos pacientes que podían cursar con discinesias leves tampoco afectaban al paciente y se mantenían funcionales y sin complicaciones (14). Es muy probable que estos pacientes cursen con DYT5, distonía que se da por mutación en el gen que codifica la GTP hidroxilasa ubicado en el cromosoma 14 (8, 10, 11). Esta enzima regula indirectamente la producción de tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor indispensable en la tiroxin hidroxilasa (TH), enzima autolimitante en la producción de dopamina. Dado que no es una enfermedad donde se observe neurodegeneración a pesar del tiempo, el hecho de intentar una dosis de levodopa mostrará resultados impresionantes, aunque hay unos pocos pacientes que van a requerir más tiempo y tal vez una dosis mayor para mostrar beneficio. La dosis inicial no pasa de 100 mg y se aumenta progresivamente; a pesar de la vida media corta de la levodopa, usualmente estos pacientes no van a requerir más de dos tomas al día y tampoco más de 600 mg (15). Existe otra distonía que responde a levodopa, que es autosómica recesiva, ubicada en el cromosoma 11p15.5, también con déficit de TH, pero clínicamente se manifiesta con retraso mental, retraso del desarrollo psicomotor, rigidez en las extremidades pero con hipotonía truncal y aumento de la fenilalanina (16, 17).

La deficiencia de sepiapterina reductasa también lleva a la disminución de BH4; distonía que responde a levodopa. También se inicia en la infancia, en promedio hacia los 9 años, pero con un rango entre los 12 meses y los 42 años, que se manifiesta con retraso del desarrollo psicomotor, crisis oculógiras, hipertonia axial con hipotonía truncal, parkinsonismo, debilidad, alteraciones en la conducta y el sueño, alteraciones disautonómicas y fluctuación diurna con empeoramiento progresivo durante el día. Adicional a la respuesta a levodopa, puede mejorar con adición de 5-hidroxitriptófano (13).

La DYT12, también denominada distonía-parkinsonismo rápidamente progresivo, que se produce secundariamente a la mutación en el gen de la ATP1A3, en el cromosoma 19q13, como su nombre lo dice, se caracteriza por presentar distonía rápidamente progresiva, de horas a días, que puede ser focal o segmentaria, con progresión rostral hacia caudal, compromiso bulbar con disfagia y disartría, bradicinecia, inestabilidad postural, crisis convulsivas, hemiplejía alternante, y compromiso psiquiátrico con depresión, ansiedad, fobia social, psicosis y tendencia al abuso de sustancias. Puede haber estabilización del cuadro clínico con reagudizaciones. Aunque hay síntomas parkinsonianos y distónicos la respuesta a levodopa es escasa (16, 17).

Los pacientes con otras distonías, especialmente aquellas post-virales también pueden responder a levodopa y está indicada la prueba terapéutica.

Anticolinérgicos

Los medicamentos anticolinérgicos (especialmente el trihexifenidilo) eran los más utilizados en el tratamiento de las distonías generalizadas y segmentarias en las décadas del ochenta y noventa del siglo pasado (18). Aunque antes del advenimiento de la toxina botulínica era una de las pocas opciones disponibles en distonías focales, en la actualidad no tienen mayor uso. El estudio que más dio soporte al uso de anticolinérgicos se publicó a finales de la década del ochenta, se realizó un estudio doble ciego aleatorizado con trihexifenidilo que demostró beneficio en pacientes con distonías primarias y secundarias de inicio temprano (edad media 19 años), con mejoría significativa en 22 de los 31 (71 %). Después de más de 30 meses de seguimiento, se observó beneficio sostenido, donde el 42 % continuaban con mejoría importante y continua (18). Posteriormente, se realizaron otros estudios similares en los cuales también se realizaron pruebas con biperideno, en donde los resultados no fueron los mismos (19). La desventaja más frecuentemente reportada fue el efecto anticolinérgico que se manifiesta con múltiples síntomas, dentro de los cuales se cuentan: compromiso cognitivo, resequedad en mucosas de boca, ojo, colon, clínicamente con xerostomía, xeroftalmia, estreñimiento entre otros (21).

Los anticolinérgicos se deben intentar especialmente en distonías generalizadas. Siempre que se utilicen estas medicaciones se deben titular, empezando con dosis de 1 a 2 mg y aumentar progresivamente de 2 mg, usualmente semanal, evaluando los probables efectos secundarios y el beneficio obtenido. Los pacientes infantiles y adolescentes tienen mejor tolerancia, mientras que en aquellos de edad avanzada los efectos secundarios son menos tolerados. Acorde a lo reportado en los estudios la dosis puede llegar hasta 140 mg, aunque en promedio están entre 12 y 24 mg (18-21).

Baclofén

El baclofén es un agonista del receptor de GABA_B utilizado en el tratamiento de la espasticidad moderada a severa, y se ha usado ampliamente en casos donde se encuentra espasticidad asociada a posturas distónicas de pacientes con parálisis cerebral (22). Cuando se ha realizado una prueba terapéutica con un catéter transitorio externo o mediante punción lumbar para evaluar la tolerancia y el grado de mejoría, con el medicamento antes de la decisión de implantar el dispositivo final de infusión continua con bomba, se debe conocer al paciente y saber que medicaciones ha recibido (23, 24). La infusión continua muestra mejor respuesta que la prueba de infusión inicial y que las tomas periódicas. La dosis inicial es de 200 mcg día, con aumento del 10 % al 20% diario, hasta que se obtiene el mejor resultado sin efectos secundarios. En un estudio de 86 pacientes que incluyó niños y adultos se demostró que esta terapia mejora la calidad de vida y la facilidad del cuidado en el 86 % de los pacientes y el lenguaje en un 33% (24). Para las distonías no relacionadas con espasticidad, se ha usado a dosis que varían desde los 40, hasta los 120 mg, en conjunto con otros medicamentos orales, especialmente anticolinérgicos. Se ha reportado mejoría leve en pacientes con compromiso distónico leve a moderado, segmentario a generalizado y en edades de la primera a tercera década de la vida (25, 26). No se usa en distonías focales y las de inicio en el adulto no responden muy bien a este tipo de terapia oral. El baclofén puede iniciarse a una dosis oral de 5-10 mg una vez al día y aumentarse gradualmente hasta tres dosis diarias, llegando a 45-60 mg día, aunque algunos pacientes, especialmente con distonías generalizadas secundarias a neurolepticos pueden requerir dosis más elevadas que llegan hasta los 120 mg (25, 26).

A la familia y el paciente se les debe explicar el probable beneficio y los riesgos de la terapia, incluyendo la probabilidad de que no funcione. Los efectos secundarios se encuentran entre un 25 y un 35 % aproximadamente, dados principalmente con inconvenientes del catéter con desconexión, ruptura e infección, siendo el más complicado la fuga de medicamentos intermitente. La vía intraventricular también ha sido probada para la administración de baclofén en pequeñas series de pacientes, mostrando buenos resultados en eficacia y seguridad (27).

El baclofeno es una opción a considerar en pacientes con posturas distónicas secundarias a alteraciones generalizadas o focales tales como el síndrome de hombre rígido y el síndrome regional complejo (28, 29).

Terapia antidopaminérgica

Aunque en las décadas del setenta y ochenta, se publicaron estudios con medicaciones bloqueadoras de los

receptores de dopamina, más específicamente neurolepticos, los resultados fueron variables y no conclusivos. A su vez se reportaron desde su inicio, efectos adversos tales como sedación, parkinsonismo en algunos casos severos y discinesia tardía, inclusive con componente distónico, además de la pobre respuesta obtenida en el manejo de la distonía. Lo anterior llevó a que no se sigan utilizando en la actualidad.

Al hacer su aparición los neurolepticos atípicos tales como la clozapina y la quetiapina, (con menos efecto sobre los receptores D2 y más sobre D4), se empezaron a reportar casos y estudios de series de casos con efecto moderado para distonías focales tales como oral, oromandibular, segmentarias como el síndrome de Meige, y generalizada, pero principalmente en la distonía relacionada con síndromes tardíos. Es probable que el beneficio de estos medicamentos también esté relacionado con la acción sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, al mejorar el patrón de sueño y la ansiedad. Se debe tener en cuenta la agranulocitosis reportada en el 0,3 % de pacientes que están bajo tratamiento con clozapina y el riesgo de síndrome metabólico con ambas medicaciones (30-34).

La tetrabenazina, una medicación de más de 60 años de historia, actúa sobre la proteína transportadora de monoaminas vesicular tipo 2 (VMAT2 por sus siglas en inglés), evitando que se libere monoaminas tales como la dopamina en la neurona presináptica, además bloquea los receptores D2 e inhibe la recaptación de la dopamina liberada. Se ha usado en pacientes con distonía con movimientos exagerados, con buenos resultados, especialmente en pacientes con discinesia distónica tardía, casos reportados en distonía mioclónica y otros casos aislados de distonías focales, segmentarias y generalizadas (35-37). Esta medicación también debe ser titulada, empezando con dosis de 12,5 mg en la noche, con incrementos semanales de 12,5 mg hasta llegar a 100 mg/día, distribuidos en 3 dosis, acorde a las indicaciones de la Food and Drug Administration. Aunque hay estudios que muestra que los niños pueden requerir dosis mayores a 100 mg, los adultos pueden requerir dosis menores; en general el paciente que responde diferente a la medicación y la dosis debe ser monitoreado buscando el mejor efecto sobre la enfermedad con el menor efecto secundario (37). A pesar de presentarse inicialmente como un antipsicótico, esta medicación no produce discinesia tardía. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados son: depresión, acatisia, insomnio pero también somnolencia y parkinsonismo (35).

El otro antidopaminérgico, la reserpina, se dejó de usar por su acción irreversible y de larga duración tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico, haciendo que sus efectos secundarios tales como hipotensión y compromiso cardiovascular sean potencialmente letales.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas están consideradas como terapia de segunda o tercera línea, y se usan frecuentemente como coadyuvantes para todas las formas de distonía (38). Los estudios se han realizado principalmente con clonazepam y diazepam (39,40), y hay casos reportados con otras benzodiacepinas. Las dosis son las usuales recomendadas para otras indicaciones como ansiedad, siendo bien toleradas cuando se administran de forma progresiva empezando con dosis bajas; los efectos adversos más usuales son la sedación y la bradipsiquia, que en ocasiones limitan su uso (38-42).

El clonazepam ayuda a controlar ambos síntomas predominantes en la distonía mioclonus.

El zolpidem, un hipnótico benzodiacepínico, ha sido reportado como eficaz en casos aislados de diferentes tipos de distonía, entre otras distonía mioclonus, distonía de Lubag, distonía asociada a Parkinson (43-47).

Otros medicamentos

El oxibato de sodio, se ha usado en la distonía mioclonus con buena respuesta. Los efectos secundarios son similares a los de las benzodiacepinas e incluyen somnolencia, tolerancia, abstinencia, confusión, depresión respiratoria entre otros (48).

En la distonía asociada a la enfermedad de Wilson, la terapia más efectiva y que ayuda a controlar esta y otras manifestaciones motoras es la penicilamina. Otras medicaciones como la trientina y el tetratiomolibdato disminuyen la absorción de cobre y mejora sintomáticamente la enfermedad. En la tabla 2 se anotan otras medicaciones y terapias para distonías específicas asociadas a otras enfermedades (49-58).

Medicaciones en estudio

A pesar de los avances en genética y el entendimiento de la fisiopatología de las distonías, los medicamentos vía oral son insuficientes y con falta de eficacia. Los blancos terapéuticos se han establecido en algunas de las distonías y aunque los modelos animales han sido promisorios, no ha ocurrido lo mismo cuando se han usado a nivel humano. Un ejemplo de estos medicamentos es la ampicilina, que actúa sobre la torsina, la molécula alterada en la distonía generalizada DYT1 (59).

El levetiracetam se ha usado en modelos animales con distonía paroxística y actualmente se esperan los resultados de estudios en pacientes con distonía craneal y oromandibular. Los resultados en distonía segmentaria y generalizada no han mostrado beneficio y por el contrario los pacientes han reportado mareo y somnolencia (60, 61).

El perampanel, también antiepiléptico antagonista alfa, se ha usado en estudios de pacientes con distonía cervical, con resultados no conclusivos. Igual ha ocurrido con la lamotrigina y otros antiepilépticos (62, 63).

Tanto el dipragluran como el mavolurant, son inhibidores metabotrópicos de los receptores de glutamato tipo 5, que se han estado investigando en las discinesias asociadas a las complicaciones por levodopa en la enfermedad de Parkinson, teóricamente ayudan en las distonías, y el dipragluran se está usando actualmente en estudios para tratamiento de las distonías generalizadas (64).

Otro antiepiléptico que se ha usado es la zonisamida en distonía mioclonus, que acorde al último estudio que es nivel de evidencia 1, muestra mejoría tanto de la distonía como del mioclonus (65).

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS

- Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006;5(10):864-72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70574-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70574-9)
- Fung VS, Jinnah HA, Bhatia K, Vidailhet M. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. *Mov Disord.* 2013; 28(7):889-98. <https://doi.org/10.1002/mds.25549>
- Albanese A, Lalli S. Is this Dystonia?. *Mov Disord.* 2009;24(12):1725-73. <https://doi.org/10.1002/mds.22597>
- Snaith A, Wade D. Dystonia. *BMJ Clin Evid.* 2014;Feb;28.
- Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and treatment of dystonia. *Neurol Clin.* 2015;33(1):77-100. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.002>
- Svetel M, Kozic D, Stefanoval E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord.* 2001;16(4):719-23.
- Delnooz CC, Horstink MW, Tijssen MA, van de Warrenburg BP. Paramedical treatment in primary dystonia: a systematic review. *Mov Disord.* 2009;24:2187-2198.
- Steinberger D, Korinthenberg R, Topka H, et al. Dopa-responsive dystonia: mutation analysis of GCH1 and analysis of therapeutic doses of L-dopa. German Dystonia Study Group. *Neurology.* 2000;55:1735-1737.
- Yalho TC, Jankovic J, Lotze T. The association of Tourette syndrome and dopa-responsive dystonia. *Mov Disord.* 2011;26:359-60.

10. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:839–45.
11. Bernal-Pacheco O, Oyama G, Briton A, Andrew B, Singleton, Hubert H, Fernandez, Ramon L, Rodriguez, et al. A novel DYT-5 Mutation with Phenotypic Variability within a Colombian Family. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;10:3. <https://doi.org/10.7916/D86W98SW>
12. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, Roze E, Castelnau P, Chabrol B, et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with dopa-responsive dystonia. *Brain* 2009;132:1753–63. <https://doi.org/10.1093/brain/awp084>
13. 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. <https://doi.org/10.1002/ana.22685>.
14. Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzaga-Jauregui C, Newsham I, et al. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med*. 2011;3:87re3. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002243>.
15. Hwang WJ, Calne DB, Tsui JK, de la Fuente-Fernandez R. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2001;8(1):1–5.
16. Calderon DP, Fremont R, Kraenzlin F, Khodakhah K. The neural substrates of rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Nat Neurosci*. 2011;14(3):357–65. <https://doi.org/10.1038/nn.2753>
17. Brashear A, Cook JF, Hill DF, et al. Psychiatric disorders in rapid onset dystonia-parkinsonism. *Neurology*. 2012;79:1168–1173.
18. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986;36(2):160–64.
19. Oztekin NS, Saygi SS, Dalkara T, Senses I, Zileli T. High dose anticholinergic therapy (biperiden) in dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 1991;93(1):35-7.
20. Reuss R, Reuter I, Jauss M, Fischer F, Muller SC, Stolz E. Torticollis under cyclobenzaprine. *Pharmacology*. 2009;84(2):91-2. <https://doi.org/10.1159/000227773>
21. Taylor AE1, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranaway R. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: Implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol*. 1991;14(1):62–77.
22. Benarroch EE. GABAB receptors: structure, functions, and clinical implications. *Neurology*. 2012;78(8):578–84. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318247cd03>
23. Hou JG, Ondo W, Jankovic J. Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord*. 2001;16(6):1201–02.
24. Albright AL, Barry MJ, Shafron DH, Ferson SF. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(10):652–57.
25. Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(1):5-15. <https://doi.org/10.1517/14656560903426171>.
26. Motta F, Antonello C. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13(3):301-6. <https://doi.org/10.3171/2013.11.PEDS13253>
27. Rocque B, Leland A. Intraventricular vs intrathecal baclofen for secondary dystonia: a comparison of complications. *Neurosurgery*. 2012;70(2 Suppl Operative):321-5.
28. van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:625–630.
29. Bardutzky J, Tronnier V, Schwab S, Meinck HM. Intrathecal baclofen for stiff-person syndrome: life-threatening intermittent catheter leakage. *Neurology*. 2003;60(12):1976–78.
30. Karp BI, Goldstein SR, Chen R, Samii A, Bara-Jimenez W, Hallett M. An open trial of clozapine for dystonia. *Mov Disord*. 1999;14(4):652–57.
31. Pinninti NR1, Faden J, Adityanjee A. Are Second-Generation Antipsychotics Useful in Tardive Dystonia? *Clin Neuropharmacol*. 2015;38(5):183-97. <https://doi.org/doi:10.1097/WNF.000000000000106>
32. Grover S1, Hazari N2, Kate N2, et al. Management of tardive syndromes with clozapine: a case series. *Asian J Psychiatr*. 2014;8:111-4. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ajp.2013.12.016>
33. Gourzis P1, Skokou M, Soubasi E, Katrivanou A, Polychronopoulos P. Treatment of Tardive Dystonia Induced by Antipsychotics, Old and New. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38(4):121-6. <https://doi.org/doi:10.1097/WNF.0000000000000086>.
34. Hanagasi HA1, Bilgic B, Gurvit H, Emre M. Clozapine treatment in oromandibular dystonia. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(2):84-6.
35. Jankovic J, Clarence-Smith K. Tetrabenazine for the treatment of chorea and other hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother*. 2011;(11):1509–23. <https://doi.org/doi:10.1586/ern.11.149>
36. Luciano AY, Jinnah HA, Pfeiffer RF, Truong DD, Nance MA, LeDoux MS. Treatment of myoclonus-dystonia syndrome with tetrabenazine. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(12):1423-6. <https://doi.org/doi:10.1016/j.parkreldis.2014.09.029>
37. Kaur N, Kumar P, Jamwal S, Deshmukh R, Gauttam V. Tetrabenazine: Spotlight on drug review. *Ann Neurosci*. 2016;23(3):176-85. <https://doi.org/doi:10.1159/000449184>
38. Shapleske J1, Mickay AP, Mckenna PJ. Successful treatment of tardive dystonia with clozapine and clonazepam. *Br J Psychiatry*. 1996;168(4):516-8.
39. Davis TL, Charles PD, Burns RS. Clonazepam-sensitive intermittent dystonic tremor. *Southern medical journal*. 1995; 88(10):1069-71.
40. Ahmad S, Meeran MK. Treatment of spasmodic torticollis with diazepam. *Br Med J*. 1979;13(1):127.
41. Keats S. Dystonia Musculorum Deformans Progressiva. Experience with Diazepam. *Dis Nerv Syst*. 1963;24:624–9.
42. Bianchine JR, Bianchine JW. Treatment of spasmodic torticollis with diazepam. *South Med J*. 1971;64(7):893–4.
43. Yoshimichi Miyazaki, Wataru Sako, Kotaro Asanuma, Yuishin Izumi, Tetsuro Miki, Ryuji Kaji. Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front Neurol*. 2012;3:58. <https://doi.org/doi:10.3389/fneur.2012.00058>
44. Waln O, Jankovic J. Zolpidem improves tardive dyskinesia and akathisia. *Mov Disord*. 2013; 28(12):1748-9. <https://doi.org/doi:10.1002/mds.25480>
45. Evidente VG. Zolpidem improves dystonia in “Lubag” or X-linked dystonia-parkinsonism syndrome. *Neurology*. 2002;58(4):662-3.

46. Park IS, Kim JS, An JY, Kim YI, Lee KS. Excellent response to oral zolpidem in a sporadic case of the myoclonus dystonia syndrome. *Mov Disord.* 2009;24(14):2172-3. <https://doi.org/doi:10.1002/mds.22745>.
47. Chen YY, Sy HN, Wu SL. Zolpidem improves akinesia, dystonia and dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2008;15(8):955-6. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jocn.2007.07.082>
48. Frucht SJ, Bordelon Y, Houghton WH, Reardam D. A pilot tolerability and efficacy trial of sodium oxybate in ethanol-responsive movement disorders. *Mov Disord.* 2005;20(10):1330-37. <https://doi.org/doi:10.1002/mds.20605>
49. Brewer GJ. Novel therapeutic approaches to the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(8):317-24. <https://doi.org/doi:10.1517/14656566.7.3.317>
50. Li X, Jankovic J, Le W. Iron chelation and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm* 2011;118(3):473-77. <https://doi.org/doi:10.1007/s00702-010-0518-0>
51. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis.* 2012;46(1):1-18. <https://doi.org/doi:10.1016/j.nbd.2011.12.054>
52. Schneider SA, Dusek P, Hardy J, Westenberger A, Jankovic J, Bhatia KP. Genetics and pathophysiology of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Curr Neuroparmacol.* 2013;11(1):59-79. <https://doi.org/doi:10.2174/157015913804999469>
53. Lucetti C, Nuti A, Gambaccini G, Bernardini S, Brotini S, Manca ML. Mexiletine in the treatment of torticollis and generalized dystonia. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(4):186-89.
54. Koshy JC, Sharabi SE, Feldman EM, Hollier LH Jr, Patrinely JR, Soparkar CN. Effect of dietary zinc and phytase supplementation on botulinum toxin treatments. *J Drugs Dermatol* 2012;11:507- 512.
55. Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, Bertini E, Russo L, Piga A. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial. *Mov Disord.* 2011;26(9):1756-59.
56. Velasco-Sanchez D, Aracil A, Montero R, et al. Combined therapy with idebenone and deferiprone in patients with Friedreich's ataxia. *Cerebellum.* 2011(81);10:1-8. <https://doi.org/doi:10.1007/s12311-010-0212-7>
57. Sethi KD, Hess DC, Huffnagle VH, Adams RJ. Acetazolamide treatment of paroxysmal dystonia in central demyelinating disease. *Neurology.* 1992;42(2):919-21.
58. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht ST. Medical Treatment of Dystonia. *Journal of Clinical Movement Disorders.* 2016;3:19. <https://doi.org/doi:10.1186/s40734-016-0047-6>
59. Cao S, Hewett JW, Yokoi F, Lu J, Buckley AC, Burdette AJ, et al. Chemical enhancement of torsin A function in cell and animal models of torsion dystonia. *Dis Model Mech.* 2010;3(5-6):386-96. <https://doi.org/doi:10.1242/dmm.003715>
60. Truong DD, Sandromi P, van der Noort S, Matsumoto RR. Diphenhydramine is effective in the treatment of idiopathic dystonia. *Arch Neurol.* 1995;52:405-07.
61. Loscher W, Richter A. Piracetam and levetiracetam, two pyrrolidone derivatives, exert antidystonic activity in a hamster model of paroxysmal dystonia. *Eur J Pharmacol.* 2000;391(3):251-54.
62. Hering S, Wenning GK, Seppi K, Poewe W, Mueller J. An open trial of levetiracetam for segmental and generalized dystonia. *Mov Disord* 2007; 22 (11):1649-51. <https://doi.org/doi:10.1002/mds.21597>
63. Pereira AC, Loo WJ, Bamford M, Wroe SJ. Use of lamotrigine to treat paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:796-7.
64. Albanese A, Romito LM, Calandrella D. Therapeutic advances in dystonia. *Mov Dis.* 2015, 30(11):1547-56. <https://doi.org/doi:10.1002/mds.26384>
65. Hainque E, Vidailhet M, Cozic N, Charbonnier-Beaupel F, Thobois S, Tranchant C. A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia. *Neurology.* 2016 May 3;86(18):1729-35. <https://doi.org/doi:10.1212/WNL.0000000000002631>