

## Fisiopatología de la distonía

### Pathophysiology of dystonia

Gustavo Barrios Vincos (1)

#### RESUMEN

La distonía es una entidad pobremente comprendida ya que a pesar que la era genómica ha proporcionado muchas pistas para la elucidación de los circuitos cerebrales responsables de este fenómeno, aún resta mucho por entender debido a que los modelos actuales son insuficientes para comprender a cabalidad esta entidad clínica.

**PALABRAS CLAVE:** distonía, fenómenos fisiológicos del sistema nervioso, fisiopatología (DeCS).

#### SUMMARY

Despite recent and relevant advances in the understanding of cerebral circuits involve in dystonia, there are many gaps to allow us to fully elucidate the phenomenon. The available data is insufficient to explain the different presentation and causes involved in the genesis of dystonia.

**KEY WORDS:** Dystonia, pathophysiology, physiology (MeSH).

Las distonías son un grupo de manifestaciones heterogéneas desde el punto de vista clínico y etiológico, se caracterizan por la generación involuntaria de movimientos y posturas. Pese a que la era genómica ha proporcionado muchas pistas para la elucidación de los circuitos cerebrales responsables de este fenómeno, aún resta mucho por entender, ya que los modelos actuales son insuficientes para comprender a cabalidad de esta entidad clínica. Los datos provenientes de los modelos animales, la técnica de neuroimagen funcional y los modelos lesionales entre otras posibles explicaciones, han sugerido que las alteraciones en la comunicación e integridad de las neuronas crean un sustrato de susceptibilidad para el desarrollo de la distonía.

En el último consenso de definición y clasificación de distonía (1), se hace énfasis no sólo en el eje I, que se relaciona con las características clínicas, también se aborda el eje II, en el cual se describen las posibles etiologías que incluyen lesiones focales y neurodegeneración (antes englobadas como distonías secundarias), causas hereditarias (distonías primarias) y adquiridas, que aportan a la comprensión de este fenómeno. Cuando existe una o varias lesiones que explican de manera satisfactoria la emergencia de la distonía, se localizan usualmente en los ganglios basales, no obstante, también se ha descrito este síntoma en otras localizacio-

nes como hemisferios cerebrales, tálamo, cerebelo o tallo cerebral, indicando que esta explicación localizacionista es insuficiente para el fenómeno distónico (2). Por otro lado, se conoce que la mayor parte de las distonías se encuentran en los trastornos neurofuncionales, ya que no hay evidencia objetiva de neurodegeneración, incluso, cuando emergen en el contexto de una lesión focal estructural, los síntomas pueden tardar meses en aparecer, indicando una combinación de plasticidad cerebral aberrante, anormalidades en la conectividad neuronal y disregulación sináptica.

#### GENÉTICA DE LAS DISTONÍAS

Antes de entrar a abordar en profundidad los aspectos concernientes a las posibles explicaciones sobre la fisiopatología de la distonía, conviene mencionar algunas pistas que nos aporta la genética a este síntoma. A pesar de que en una sola familia puede haber varios miembros afectados con una mutación idéntica, la manifestación clínica de la distonía puede variar. En la actualidad se conocen aproximadamente 25 genes implicados en los síndromes de distonía monogénicos, con un patrón de transmisión autosómica dominante con penetrancia reducida (3). Esta última característica, sugiere que dado que se trata de una enfermedad monogénica, la

(1) Médico, neurólogo, Universidad el Bosque; trastornos del Movimiento, Universidad Federal de Río de Janeiro, máster propio en Trastornos del Movimiento, Universidad de Murcia; Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital Occidente de Kennedy; profesor clínico, posgrado de Neurología - Universidad de La Sabana, Colombia

emergencia de la distonía está relacionada con otros factores tales como: ambientales (consumo de cafeína, alcohol o drogas de abuso), estrés físico o emocional y otros rasgos hereditarios al margen de la simple herencia monogénica (4). Las interacciones entre el componente genético y ambiental nos proporcionan vínculos entre las distonías primarias y secundarias para comprender que los individuos presentan factores de riesgo y ante una susceptibilidad hereditaria o lesión focal, pueden desarrollar síntomas de distonía (5). Ejemplos como la distonía respondedora a levodopa (síndrome de Segawa) en la cual los síntomas mejoran dramáticamente con la terapia con levodopa y la distonía en “*On*” u “*Off*” en la enfermedad de Parkinson avanzada son claros ejemplos que tanto el déficit como el exceso de dopamina en los núcleos basales pueden causar distonía.

### MODELOS ANIMALES

Los modelos animales son muy importantes para entender aspectos relevantes de las enfermedades neurológicas y para desarrollar intervenciones terapéuticas efectivas. En el caso de la distonía, estos modelos se pueden dividir en los que estudian la fenomenología del movimiento y los que replican la anomalía genética (6). Los modelos lesionales para distonía focal han demostrado que un daño selectivo en los núcleos basales puede generar una reducción en la innervación dopaminérgica que desencadena posturas distónicas. Igualmente, los movimientos repetitivos tanto en simios como en seres humanos pueden producir distonía. Estos cambios pueden ser evidenciados en cambios de neuroimagen funcional en ambas especies. La irritación ocular combinada con daño neuronal aumenta la frecuencia de parpadeo en roedores, cambios que igualmente se pueden observar en el blefaroespasmio de humanos, un tipo de distonía focal (7). Conviene recordar en este apartado, que si bien los modelos animales son útiles, las diferencias de esperanza de vida entre las especies, la fisiología y la etiología de la distonía son cruciales para interpretar los datos derivados de estas investigaciones (8).

### ANORMALIDADES EN EL SISTEMA SENSITIVO-MOTOR

Después de abordar los modelos animales y la genética de la distonía, aún queda un vacío para entender cómo los cambios y alteraciones mencionadas interactúan a nivel de las cortezas de orden superior para generar los síntomas distónicos. Las neuroimágenes funcionales nos proporcionan algunas herramientas para entender esta interacción. Los estudios realizados utilizados en esta metodología tanto en distonías primarias como secundarias han arrojado resultados similares respecto a las anomalías en la integración del sistema sensitivo-motor (9). Entre las anomalías des-

critas, se encuentra el aumento volumétrico de los núcleos basales, el incremento en la densidad de la sustancia gris en la corteza sensitiva primaria, los niveles anormales de la actividad de la corteza sensitivo-motora, el área motora suplementaria y las cortezas premotoras durante tareas motoras y la alteración en los receptores dopaminérgicos. En conjunto, estos hallazgos sugieren alteraciones sutiles en la conectividad neuronal, en la integración en las cortezas sensitivo-motora y adicionalmente una pérdida del efecto inhibitorio cortical mediado por neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (9). Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (fMRI) han revelado anomalías en una amplia red de regiones sensitivo-motoras en las distonías primarias. Respecto a los estudios utilizando PET, se han descrito incrementos en el metabolismo de glucosa en reposo en la corteza premotora y el núcleo lenticular, además de una alteración en la unión a receptores dopaminérgicos D2 a nivel del putamen. Llama la atención, que la unión a estos receptores está disminuida en distonías focales y en distonía por mutación DYT1, pero está aumentada en la distonía que responde a levodopa (DYT5) (10). En cuanto a los estudios de fMRI, la mayoría de ellos muestran una alteración en la función durante el reposo en el área del núcleo lenticular. De igual manera, se ha demostrado disfunción de las cortezas premotora, del área motora suplementaria y la corteza motora primaria, tanto en pacientes con manifestaciones clínicas de distonía, como en familiares afectados con mutaciones que generan distonías pero sin síntomas, no obstante, la variabilidad en los resultados de estos estudios, mostrando aumento o disminución de la activación de las cortezas mencionadas, aun dificultando la emergencia de un concepto unificado de endofenotipo, en cual se intenta establecer los hallazgos neuroimagenológicos patognómicos de una determinada mutación de distonía (11). El patrón de incremento en la excitabilidad y la disminución en la inhibición del núcleo lenticular puede corresponder a un fenómeno de liberación por la pérdida de regulación de los circuitos de los núcleos basales (12).

### ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LA SUSTANCIA BLANCA Y GRIS

A pesar de que las imágenes por resonancia magnética estructural convencionales (MRI) no muestran hallazgos anormales, ni evidencia de degeneración neuronal en pacientes con distonía primaria, las imágenes de resonancia magnética con tensor de difusión (DTI) muestran cambios morfológicos sutiles (13). La DTI o tractografía, muestra el grado en la cual la difusión de agua en un determinado tejido se orienta hacia una dirección preferencial (anisotropía fraccional) en contraposición a la isotropía, donde la difusión de agua se orienta de manera equitativa en todas las

direcciones. Los portadores sintomáticos y asintomáticos de la mutación *DYT1* evidencian una disminución en la anisotropía fraccional en la sustancia blanca de la corteza sensitivo-motora primaria, aunque de manera más pronunciada en portadores sintomáticos (14). Dicha anomalía en los tractos de sustancia blanca se resuelven a las 4 semanas después de utilizar toxina botulínica para el tratamiento, indicando que la supresión de las manifestaciones periféricas de la distonía pueden reducir las anomalías cerebrales (15). Estos cambios en DTI podrían potencialmente ser útiles como marcadores de las vías cerebrales involucradas en la distonía (14). Otro tipo de neuroimagen estructural es la resonancia magnética con morfometría basada en vóxel (VBM), se encarga de calcular las unidades cúbicas de un espacio tridimensional (vóxel) contenidas en un área específica del cerebro. Se han detectado incrementos en el volumen de la sustancia gris en la corteza sensitivo-motora en pacientes con distonía. En un estudio con pacientes que sufrían de distonía focal (blefaroespasmos y distonía cervical) se detectó un aumento del volumen de la sustancia gris en regiones tales como el núcleo caudado bilateral y cerebelo, además de una disminución de la sustancia gris en el putamen bilateral (16). Los correlatos patológicos mencionados mediante el uso de DTI y VBM representan un avance significativo para revelar hasta qué punto los hallazgos en la estructura cerebral corresponden a una predisposición para desarrollar distonía (causa) o son una consecuencia de este trastorno (efecto) (17).

## PLASTICIDAD CEREBRAL Y APRENDIZAJE MOTOR

La plasticidad cerebral se refiere al proceso mediante el cual las neuronas de un individuo generan cambios a corto y largo plazo para adaptarse al entorno. Una de las principales hipótesis sobre la fisiopatología de la distonía menciona una plasticidad cerebral aberrante o maladaptativa (18). La plasticidad cerebral anormal se ha demostrado directamente utilizando una técnica conocida como estimulación asociativa emparejada, mediante el uso de estimulación magnética transcranial (TMS). En esta técnica se combina la estimulación del nervio periférico con TMS de la corteza motora contralateral, lo que lleva a un aumento o disminución en la excitabilidad cortical dependiendo del intervalo que se utilice en ambos tipos de estímulos, generando un modelo de potenciación (aumento de excitabilidad) o depresión (disminución de la excitabilidad) a largo plazo (17). Los pacientes con distonía muestran un incremento anormal en la excitabilidad neuronal, que a su vez, impide que los procesos inhibitorios cortico-subcorticales controlen la emergencia del movimiento anormal e involuntario de manera efectiva. Es así que algunas formas de distonía focal pueden emerger de una estimulación sensorial o tarea

motora repetitiva, como en la distonía del escribano o en la distonía del músico (19). Como se mencionó en los estudios de tractografía, la aplicación de toxina botulínica revierte las alteraciones observadas mediante TMS, indicando que la retroalimentación aferente proveniente del músculo periférico anormalmente contraído, actúa como sobrestimulante y consecuentemente perpetua la distonía al generar una representación cortical del movimiento distorsionada pero el control de la contracción periférica con toxina restablece esta anomalía (20).

## MODELO DE RED

Posterior al modelo localizacionista de la distonía, donde únicamente se consideraba a los núcleos basales como estructuras generadoras de la misma, se evidenció que muchos otros sitios anatómicos dentro del cerebro podrían generar esta condición (21). Existe evidencia contundente que los núcleos basales, los circuitos tálamo-corticales, el tallo cerebral y el cerebelo están involucrados en la fisiopatología de la distonía, por lo cual, se considera que la mejor manera de explicar este fenómeno es con el llamado modelo de red (22). En este modelo, la distonía puede resultar de la afectación de una o más regiones cerebrales o en las vías que comunican dichas regiones. De esta manera, se puede entender como diversos genes aislados conocidos de distonías primarias pueden generar manifestaciones clínicas idénticas. Asimismo, nos ayuda a comprender las diferencias en los resultados contradictorios que arrojan en ocasiones los estudios con modelos animales, neuroimágenes funcionales y lesionales en humanos (23).

## FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO

La toxina botulínica es el tratamiento de elección para el manejo de distonías, no obstante, algunas formas de esta condición no responden de manera óptima a dicha intervención, como en caso de la distonía focal de la mano (24). Uno de los aspectos mencionados involucrados en la generación de la distonía es el uso repetitivo de una parte del cuerpo, así que si se puede entrenar esta parte del cuerpo, eventualmente se podría corregir la alteración. Un estudio alemán con 11 músicos profesionales con distonía focal de la mano (distonía del músico) evidenció que la inmovilización de 1 o más dedos sin compromiso distónico mientras se llevaba a cabo ejercicios de movimientos repetitivos con los dedos sintomáticos, mejoraba de manera ostensible la interpretación del instrumento en 8 de los sujetos del estudio luego de 1 año de entrenamiento de al menos 1 hora diaria (25). Para el control de la pérdida de inhibición, otra explicación de la emergencia de la distonía, se ha planteado la aplicación de TMS enfocándose en la corteza premotora para tratar de aumentar la inhibición. Los resultados fueron prometedores

en un principio, no obstante, no fueron sostenidos en el tiempo (26). Respecto a la integración sensitivo-motora, un estudio con 1 año de seguimiento en el cual pacientes con distonía focal de la mano aprendían lectura braille, mostró mejoría significativa en 3 de ellos. El estudio fue limitado por el número de participantes, no obstante, los 3 pacientes que continuaron sesiones de media a una hora diaria de lectura braille durante el año mostraron progresos (27).

## CONCLUSIONES

Se han documentado avances importantes en la comprensión de la fisiopatología de la distonía. La

combinación de la alteración en varias áreas cerebrales y sus conexiones junto a una inhibición neuronal anormal, una plasticidad cerebral maladaptativa y algunas influencias ambientales como estímulos repetitivos parecen ser las claves para descifrar este complejo fenómeno.

## Conflicto de intereses

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

## REFERENCIAS

- 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. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25475>
- Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet neurol.* 2006;5(9): 780-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70547-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70547-6)
- Xiao J, Vemula SR, LeDoux MS. Recent advances in the genetics of dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep.*2014;14(8):462. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-014-0462-8>
- Risch NJ, Bressman SB, Senthil G, Ozelius LJ. Intragenic Cis and Trans modification of genetic susceptibility in DYT1 torsion dystonia. *Am J Hum Genet.* 2007;80(6):1188-93. <http://dx.doi.org/10.1086/518427>
- Segawa M, Nomura M. Genetics and pathophysiology of primary dystonia with special emphasis on DYT1 and DYT5. *Semin Neurol.* 2014;34(3):306-11.
- Jinnah H, Richter A, Mink JW, Caldwell GA, Caldwell KA, Gonzalez AP. Animal models for drug discovery in dystonia. *Expert Opin Drug Discov.* 2008;3(1):83-97. <http://dx.doi.org/10.1517/17460441.3.1.83>
- Evinger C. Animal models of focal dystonia. 2005;2(3):513-24.
- Richter F, Richter A. Genetic animal models of dystonia: common features and diversities. *Prog Neurobiol.*2014;121:91-113.
- Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors?. *Brain.* 2007;130(Pt 5):1183-93. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl355>
- Carbon M, Niethammer M, Peng S, Raymond D, Dhawan V, Chaly T, et al. Abnormal striatal and thalamic dopamine neurotransmission: Genotype-related features of dystonia. *Neurology.* 2009; 72(24):2097-103.
- Premi E, Diano M, Gazzina S, Cauda F, Gualeni V, Tinazzi M, et al. Functional Connectivity Networks in Asymptomatic and Symptomatic DYT1 Carriers. *Mov Disord.* 2016;31(11):1739-43. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26725>
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet.*2014;384(9942):523-31.
- Carbon M, Kingsley PB, Su S, et al. Microstructural white matter changes in carriers of the DYT1 gene mutation. *Annals of neurology.* 2004;56(2):283-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62418-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62418-6)
- Colosimo C, Pantano P, Calistri V, Totaro P, Fabbrini G, Berardelli A. Diffusion tensor imaging in primary cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(11):1591-3. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.056614>
- Blood AJ, Tuch DS, Makris N, Makhlof ML, Sudarsky LR, Sharma N. White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuroreport.* 2006;17(12): 1251-5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnr.0000230500.03330.01>
- Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord.* 2007;22(8):1117-23. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21495>
- Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaeert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(3):222-34. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2337>
- Hallett M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl.*2006;(70):485-8.
- Byl NN, McKenzie A, Nagarajan SS. Differences in somatosensory hand organization in a healthy flutist and a flutist with focal hand dystonia: a case report. *J Hand Ther.* 2000;13(4):302-9.
- Thickbroom GW, Byrnes ML, Stell R, Mastaglia FL. Reversible reorganisation of the motor cortical representation of the hand in cervical dystonia. *Mov Disord.* 2003;18(4):395-402. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10383>
- Berman BD, Jinnah HA. Dystonia: Five new things. *Neurol Clin Pract.* 2015;5(3):232-40. <http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000128>

- 
22. Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum?. *Neuroscience*. 2014;260:23-35.
  23. Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ, Jinnah HA. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis*. 2011;42(2):185-201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.026>
  24. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord*. 2013;28(7):958-67. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25532>.
  25. Candia V, Schafer T, Taub E, Rau H, Altenmüller E, Rockstroh B, et al. Sensory motor retuning: a behavioral treatment for focal hand dystonia of pianists and guitarists. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(10):1342-8. <http://dx.doi.org/10.1053/apmr.2002.35094>
  26. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Pal N, Luckenbaugh DA, Hallett M. Transcranial direct current stimulation for the treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord*. 2011;26(9):1698-702. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23691>
  27. Zeuner KE, Hallett M. Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up. *Mov Disord*. 2003;18(9):1044-47. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10490>