



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

DISTONÍAS GENERALIZADAS PRIMARIAS: REVISIÓN DE SUS BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ANÁLISIS DE UNA SERIE DE CASOS.

PRIMARY GENERALISED DYSTONIA: A REVIEW OF ITS
PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS AND ANALYSIS OF A CASE SERIES.

Autor/a: ANGELA CRESPO ORUÑA

Director/es: MARÍA SIERRA PEÑA

JON INFANTE CEBERIO

Santander, Junio 2023

ÍNDICE

1. RESUMEN.	3
2. ABSTRACT.	4
3. INTRODUCCIÓN.	5
3.1. Perspectiva histórica y definición actual de las distonías.	5
3.2. Nomenclatura.	6
3.3. Clasificación.	7
3.3.1. Clasificación clínica.	7
3.3.2. Clasificación etiológica.	9
3.4. Epidemiología de las distonías.	13
3.4.1. Distonías generalizadas.	13
3.5. Fisiopatología.	14
3.5.1. Ganglios basales.	14
3.5.2. Sistema sensitivo-motor.	15
3.5.3. Neuroplasticidad.	16
3.5.4. Cerebelo.	17
3.5.5. Sistema dopaminérgico.	18
3.5.6. Mutaciones en distonías generalizadas hereditarias y fisiopatología.	20
3.6. Manifestaciones clínicas.	22
3.6.1. Manifestaciones motoras.	23
3.6.2. Manifestaciones no motoras.	24
3.6.3. Manifestaciones clínicas de las distonías generalizadas primarias.	24
3.7. Diagnóstico.	26
3.8. Tratamiento.	27
4. OBJETIVOS.	30
5. MATERIALES Y MÉTODOS.	31
5.1. Materiales.	31
5.2. Métodos.	31
6. RESULTADOS.	32
6.1. Epidemiología.	32
6.2. Diagnóstico.	34
6.3. Clínica.	39
6.3.1. Distonías generalizadas primarias genéticamente diagnosticadas.	39
6.3.2. Distonías generalizadas primarias sin diagnóstico genético.	42
6.4. Tratamiento.	43

7.	DISCUSIÓN	45
8.	CONCLUSIONES.....	49
9.	BIBLIOGRAFÍA	50
10.	AGRADECIMIENTOS.....	54

1. RESUMEN.

Introducción: Las distonías generalizadas se engloban dentro de los trastornos del movimiento hipercinéticos. Clínicamente cursan con contracciones musculares sostenidas que dan lugar a movimientos irregulares, de torsión o posiciones anómalas. Su diagnóstico es clínico, apoyado en pruebas de laboratorio, imagen y neurofisiología para descartar causas secundarias y en pruebas de biología molecular para el diagnóstico genético de certeza. Los tratamientos empleados se dividen en terapias físicas, tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, cabe destacar en estos últimos la estimulación cerebral profunda.

Objetivos: Revisión de las distonías generalizadas primarias ahondando en la fisiopatología y análisis de una serie de casos de la unidad de trastornos del movimiento del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, evaluando su epidemiología, clínica, procedimiento diagnóstico y tratamiento de las distonías generalizadas primarias en Cantabria.

Material y métodos: Se analiza una muestra de 169 pacientes diagnosticados de distonía en el HUMV entre los años 1975 y 2022. De los 18 casos recogidos de pacientes con distonías generalizadas primarias incluidos en esta serie se han obtenido datos sobre variables epidemiológicas, clínicas, relativas al procedimiento diagnóstico y tratamiento.

Resultados: En los 169 casos analizados se identificaron 27 casos de distonía generalizada, siendo 18 de estos generalizadas primarias de los cuales 8 han sido diagnosticados genéticamente (tres casos de DYT-KMT2B, 3 casos de DPK y 2 de DYT-THAP1). La edad media al inicio de los síntomas fue de 20,16 años (23,35 años en el caso de las primarias) y al diagnóstico de 36,7 años (43,21 años en las primarias). Las pruebas complementarias más empleadas fueron las de laboratorio e imagen y en los últimos años se han implementado los test genéticos. Los tratamientos farmacológicos y las terapias físicas son de primera elección, únicamente 3 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico con DBS.

Conclusiones: De un total de 18 casos de distonía generalizada primaria 8 casos fueron confirmados genéticamente gracias a las técnicas de biología molecular identificándose tres pacientes con DYT-KMT2B, tres con DPK y dos con DYT-THAP1.

Palabras clave: Distonías generalizadas, fisiopatología, diagnóstico genético, toxina botulínica, DBS.

2. ABSTRACT.

Introduction: Generalised dystonias fall under the umbrella of hyperkinetic movement disorders. Clinically, they are characterised by the presence of sustained muscle contractions that give rise to irregular movements, twisting or abnormal positions. Diagnosis is clinical, based on laboratory, imaging and neurophysiological tests to rule out secondary causes and molecular biology tests for certain genetic diagnosis. The treatments used are divided into physical therapies, pharmacological and surgical treatments, the latter including deep brain stimulation.

Objectives: Review of primary generalised dystonias with an in-depth study of their physiopathology and analysis of a series of cases from the movement disorders unit of the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV), evaluating the epidemiology, clinical, diagnostic procedure and treatment of primary generalised dystonias in Cantabria.

Material and methods: A sample of 169 patients diagnosed with dystonia in the HUMV between 1975 and 2022 was analysed. Data on epidemiological, clinical, diagnostic procedure and treatment variables were obtained from the 18 cases of patients with primary generalised dystonia included in this series.

Results: In the 169 cases analysed, 27 cases of generalised dystonia were identified, 18 of these being primary generalised of which 8 were genetically diagnosed (three cases of DYT-KMT2B, 3 cases of DPK and 2 of DYT-THAP1). The mean age at symptom onset was 20.16 years (23.35 years for primaries) and at diagnosis 36.7 years (43.21 years for primaries). The most commonly used complementary tests were laboratory and imaging tests; genetic tests have been implemented in recent years. Pharmacological treatments and physical therapies are the first choice, only 3 of the registered cases underwent surgical treatment with DBS.

Conclusions: Out of a total of 18 cases of primary generalised dystonia 8 cases were genetically confirmed thanks to molecular biology techniques identifying three patients with DYT-KMT2B, three with DPK and two with DYT-THAP1.

Key words: Generalised dystonia, physiopathology, genetic diagnosis, botulinum toxin, DBS.

3. INTRODUCCIÓN.

3.1. Perspectiva histórica y definición actual de las distonías.

Aunque las primeras referencias en la literatura científica sobre distonía datan del siglo XVII, no ha sido hasta hace relativamente poco tiempo que se ha considerado a este fenómeno como un trastorno orgánico. Inicialmente los sujetos con distonías eran considerados pacientes psiquiátricos. Este pensamiento se veía reforzado por el empeoramiento de la sintomatología en situaciones de estrés social y mental, así como por la ausencia de una explicación anatómica y fisiológica y la fuerte influencia de las escuelas de psicopatología. (1)

Las primeras referencias en la literatura científica en relación a las distonías se remontan al siglo XVII, pero no fue hasta 1908 cuando Schwalbe hizo referencia por primera vez a los rasgos de la enfermedad en su tesis basándose en lo observado en una familia con tres niños afectados por lo que parecía ser una distonía generalizada. En 1911 Oppenheim bajo el nombre de "distonía muscular deformante" describió los primeros casos de distonía como una situación en la que el músculo hipotónico se volvía hipertónico, sufriendo espasmos que daban lugar a posturas sostenidas cuando se llevaba a cabo un movimiento, normalmente voluntario. Ya en este momento Oppenheim describió el componente genético de las distonías al apreciar que todos los individuos que estudió compartían etnia y localización geográfica, eran judíos Askenazi. (1-5)

Poco después Flatau y Sterling describen la distonía como una enfermedad en la que se producen espasmos musculares que llevan a la torsión, más que un cambio en el tono muscular, llamándolo entonces "distonía de torsión progresiva".

En 1975 durante la primera conferencia internacional de distonía se realizó una revisión de las características clínicas de diferentes distonías focales como el blefaroespasma, torticolis, calambre del escribiente, disfonía espasmódica...y se sugirió establecer el término distonía para englobar todos estos trastornos heterogéneos. (2,4)

En 2013 el grupo de trabajo de la Sociedad internacional de Parkinson y trastornos del movimiento redefinen las distonías como movimientos estereotipados caracterizados por contracciones sostenidas o intermitentes que llevan a movimientos frecuentemente de torsión que condicionan posturas anormales, en ocasiones desencadenados o empeorados por movimientos voluntarios y relacionados con un sobreflujo de movimiento.

Actualmente las distonías se engloban dentro de los trastornos del movimiento hipercinéticos que se caracterizan por la presencia de movimientos involuntarios sin debilidad que se presentan de forma aislada o combinados entre sí. Dentro de estos trastornos hipercinéticos se distinguen los caracterizados por movimientos rítmicos como el temblor o por movimientos irregulares entre los que se incluyen las distonías y la corea. Las distonías a día de hoy se definen como trastornos del movimiento caracterizados por la presencia de contracciones musculares sostenidas que dan lugar a movimientos repetitivos y estereotipados a menudo acompañados de movimientos de torsión y posiciones anómalas. Suelen desencadenarse con una acción voluntaria del paciente que lleva a la aparición de un sobreflujo de movimiento involucrando en el movimiento músculos o grupos musculares innecesarios en la realización de este. (6,7)

3.2. Nomenclatura.

Para referirse a las distonías denominadas anteriormente "primarias" actualmente se emplea el término "aisladas". Las denominadas "distonías plus" y "heterodegenerativas" ahora son "distonías combinadas" y "distonías asociadas con manifestaciones neurológicas o sistémicas" respectivamente. Actualmente, la nomenclatura nos aporta más información sobre el trastorno al que nos estamos refiriendo. (1,8)

Para designar a las distonías que tenían un supuesto origen genético se introdujo el término "DYT". Bajo esta denominación se designaron patologías de supuesto, pero no confirmado, origen genético lo que ha llevado a la acumulación de gran número de errores con el tiempo.

De cara a crear una lista de referencias que recoja todos los trastornos del movimiento de carácter genético un grupo de trabajo de la sociedad internacional de Parkinson y trastornos del movimiento estableció una serie de recomendaciones para la nomenclatura de las distonías:

- Solo se debe designar un trastorno cuando el test de confirmación del gen o haplotipo es posible.
- El prefijo del fenotipo debe ser elegido de forma adecuada. Además, el fenotipo debe confirmarse en dos grupos independientes. Por ejemplo, si la clínica prominente es de distonía el prefijo empleado es DYT. Si hay dos características clínicas prominentes se pueden poner dos prefijos, ejemplo: "DYT-PARK-ATP 1A3" en caso de síntomas distónicos y parkinsonismo.

- Para evitar errores en el listado de numeración o por si se identifican nuevos genes causantes de una patología, el número se sustituirá por el nombre del gen. Así, por ejemplo, DYT-1 pasa a ser DYT-TOR1A.
- Solo se designarán los trastornos monogénicos, los genes que suponen factores de riesgo se enumerarán por separado.
- Para asignar un locus debe haber cierto grado de evidencia en la relación genotipo-fenotipo.(4)

3.3. Clasificación.

Al igual que la definición de las distonías, conforme se ha ido avanzando en el conocimiento de estos trastornos la clasificación ha ido variando y adaptándose. Actualmente, la clasificación de las distonías se realiza en torno a dos ejes fundamentales, por un lado la clínica y por otro la etiología. (4)

3.3.1. Clasificación clínica.

La clasificación clínica se basa en 4 pilares fundamentales: Edad de inicio, distribución corporal, patrón temporal y características asociadas. (Tabla 1)

- **Edad de inicio:** La edad a la que se inicia la enfermedad es importante de cara al diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. En los niños las distonías tienen mayor tendencia a generalizarse. Desde el año 2013 en función de la edad de inicio se dividen en cinco grupos: Infancia (<2 años), niñez (3-12 años), adolescencia (13-20 años), adulto joven (21-40 años) y adulto mayor (>40 años).
- **Distribución corporal:** Las distonías pueden afectar a cualquier región del cuerpo siendo las más frecuentemente afectadas la cabeza, cuello, tronco y extremidades de forma aislada o combinadas entre sí. Se consideran 5 grupos en función de los grupos musculares afectados:
 - Distonías focales: Afectación de una región corporal única. Blefaroespasma, distonía oromandibular, distonía cervical, distonía laríngea o calambre del escribiente se incluyen en este grupo. Son las más frecuentes. (4)

- Distonías segmentarias: Afectación de dos o más áreas corporales contiguas. Dentro de este grupo cabe destacar el síndrome de Meige que es la combinación de blefaroespasma y distonía cervical concomitante. (4,9)
- Distonías multifocales: Afectan a regiones no contiguas.
- Hemidistonías: Varias regiones afectadas de forma ipsilateral.
- Distonías generalizadas: Para hablar de distonía generalizada debe darse la afectación del tronco asociado al menos a otras dos regiones corporales afectadas.
- **Patrón temporal**: Los síntomas de las distonías pueden permanecer estables en el tiempo o evolucionar. En el curso de la enfermedad puede haber grandes fluctuaciones y esta variabilidad permite distinguir fenotipos. En función del patrón temporal de la enfermedad distinguimos:
 - Persistentes: Sin variación en la intensidad a lo largo del día.
 - Paroxísticas: Existe un desencadenante (*trigger*) que produce la distonía, la cual posteriormente se autolimita.
 - Fluctuaciones diurnas: La clínica, gravedad y frecuencia de estas varía en función del ciclo circadiano.
 - Acción específica: Este grupo de distonías aparecen solo al realizar una determinada tarea o movimiento.
- **Características asociadas**: Las distonías pueden aparecer de forma aislada o en el contexto de otros trastornos del movimiento. Para evitar terminología ambigua se emplean los siguientes términos:
 - Distonías aisladas: Las distonías son el único signo motor que presenta el paciente, a excepción del temblor.

- Distonías combinadas: Pacientes en los que las distonías aparecen acompañadas de otros trastornos del movimiento como discinesias, parkinsonismo o mioclonías.
- Distonías complejas: Bajo este término se recogen los síndromes que combinan distonías con otras alteraciones neurológicas o presentaciones sistémicas. En estos síndromes se incluyen enfermedades neurodegenerativas, alteraciones del metabolismo de metales pesados, alteraciones de la acumulación de lípidos, alteraciones mitocondriales... En estas situaciones la distonía no es la característica o manifestación principal, siendo la variabilidad fenotípica respecto a la distonía muy amplia. (4)

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS DISTONÍAS				
Edad de inicio	Distribución corporal	Patrón temporal		Características asociadas
		Curso de la enfermedad	Variabilidad	
<ul style="list-style-type: none"> • Infancia (nacimiento - 2 años) 	<ul style="list-style-type: none"> • Focal 	<ul style="list-style-type: none"> • Estático 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistente 	<ul style="list-style-type: none"> • Distonía aislada
<ul style="list-style-type: none"> • Niñez (3-12 años) 	<ul style="list-style-type: none"> • Segmentaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Progresivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Paroxístico 	<ul style="list-style-type: none"> • Distonía combinada (+ otro trastorno del movimiento)
<ul style="list-style-type: none"> • Adolescencia (13-20 años) 	<ul style="list-style-type: none"> • Multifocal • Hemidistonía 		<ul style="list-style-type: none"> • Fluctuaciones diurnas 	
<ul style="list-style-type: none"> • Adulto joven (21-40 años) 	<ul style="list-style-type: none"> • Generalizada 		<ul style="list-style-type: none"> • Acción específica 	<ul style="list-style-type: none"> • Distonía compleja (+ otra manifestación, puede incluir no neurológicas)
<ul style="list-style-type: none"> • Adulto mayor (> 40 años) 				

Tabla 1. Pilares fundamentales para la clasificación clínica de las distonías.

3.3.2. Clasificación etiológica.

Inicialmente la identificación de los genes involucrados en las distonías aisladas autosómicas dominantes se vio obstaculizada por la escasez de casos familiares, así como por la gran variabilidad fenotípica (edad de inicio, región afectada y propagación). (1)

La etiología de las distonías se ha ido describiendo en los últimos años, aun así en algunos casos no es conocida completamente. La secuenciación de nueva generación

ha permitido identificar numerosos genes implicados en la patogenia, muchos de ellos son responsables de formas complejas. (Tabla 2) (4,8)

En función de su etiología las distonías se clasifican en tres grupos: Primarias, adquiridas y de causa desconocida.

Bajo el término ``**primarias**`` se agrupan las distonías genéticamente confirmadas en ausencia de otros hallazgos patológicos. Dentro de las genéticas encontramos distintos patrones de herencia: autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, ligadas al cromosoma X o mitocondriales. En el caso de las distonías generalizadas la afectación de los distintos genes se transmite con mayor frecuencia siguiendo un patrón autosómico dominante. (6)

En la tabla 2 se recogen las distonías primarias clasificadas en función de su patrón de herencia. A continuación se comentarán brevemente las más frecuentes.

En el caso de la DYT-TOR1A (DYT-1) la alteración descrita se encuentra en el gen TOR1A (gen de la torsina A) que se encuentra en el cromosoma 9q34. La mutación se corresponde con la delección heterocigótica de 3 pares de bases (GAG) que da lugar a alteraciones en la Torsina A. A pesar de tener un patrón de herencia autosómico dominante la expresividad es variable siendo 2/3 de los portadores asintomáticos toda la vida. (8,10)

En la DYT-GTPCH1 o distonía respondedora a levodopa (DRD) o deficiente de GTPCH1 (DYT-5), como su propio nombre indica, el defecto genético reside en mutaciones en el gen GTPCH1 (14q22.1-q22.2) que codifica para la GTP-ciclohidrolasa-1 (GTPCH1). (8,11)

En el caso de la DYT-THAP1 (DYT-6) o distonía de torsión idiopática de tipo mixto la mutación característica se encuentra en el gen THAP1 del cromosoma 8p21q22 causa del 25% de los casos. El gen THAP1 codifica para la proteína THAP1 la cual interviene en la transcripción de genes neuronales. (6,8,12)

La DYT-ATP1A3 (DYT-12) o distonía parkinsonismo de inicio rápido puede tener diversas causas a nivel genético, pero todas ellas son responsables de cambios de sentido en el gen ATP1A3 ubicado en el cromosoma 19q13.2 codificante para la subunidad α -3 de la ATPasa transportadora de Na-K. (13)

La distonía mioclónica o DYT-SGCE (DYT-11), se debe a mutaciones en el gen épsilon-sarcoglicano (SGCE) ubicado en el cromosoma 7q21.3 que codifica para una

proteína transmembrana que forma parte del complejo glicoproteico relacionado con la distrofina del músculo esquelético y cardiaco fundamentalmente, aunque también presente en las neuronas monoaminérgicas, células de Purkinje cerebelosas, corteza cerebral e hipocampo, de ahí su relación con las distonías. (14)

En el caso de la DYT-KMT2B (DYT-28) el gen afectado es el KMT2B que codifica para la lisina metiltransferasa 2B, enzima reguladora de procesos importantes de expresión y transición génica. (4,15)

En este grupo haremos referencia también a las discinesias cinesigénicas. Dentro de este tipo de trastornos cabe destacar las discinesias cinesigénicas paroxísticas (PKD) asociadas a la variante PRRT2 en cuyo caso la mutación más frecuente produce un cambio de marco NM 145239 c.649dupC (pArg217Profs * 8) que conduce a un codón de parada produciendo un haploinsuficiencia génica. El gen PRRT2 se localiza en el cromosoma 16p11 y consta de 4 exones, 3 de los cuales codifican para la proteína PRRT2 (proline-rich transmembrane proteín 2) una proteína transmembrana de gran importancia en la sinapsis, especialmente en la glutamatérgica. (16–18)

Otro tipo de discinesia cinesigénica es la inducida por ejercicio asociado a déficit de GLUT-1 que se debe a un defecto genético causado por mutaciones en el gen SLC2A1. GLUT-1 está presente en la membrana de los eritrocitos y en los capilares cerebrales por lo que un defecto en esta altera el metabolismo energético cerebral y por tanto la función cerebral. (19,20)

Bajo el término ``**adquiridas**`` se recogen las distonías derivadas del consumo de fármacos o debidas a otros trastornos neurológicos entre los que se incluyen: Lesiones cerebrales orgánicas, neoplasias, daño cerebral perinatal, procesos infecciosos o inflamatorios, etc. Entre las debidas a fármacos cabe destacar las secundarias al consumo prolongado de neurolépticos o levodopa. (6)

Las distonías de ``**causa desconocida**`` se pueden clasificar en esporádicas y familiares, en estas últimas se sabe de la existencia de un componente genético, pero este aún está sin identificar. (4)

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS DISTONÍAS				
PRIMARIAS				SECUNDARIAS
AD	AR	Ligado X AD	Ligado X AR	
<ul style="list-style-type: none"> • DYT-TOR1A • DYT-THAP1 • DYT-7 • DYT-13 • DYT-ATP1A3 • DYT-SGCE • DYT-GTPCH1 • NBIA3 • DRPLA • Enfermedad de Farh • SCA3 • Enfermedad de Huntington 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Wilson • NBIA • Deficiencia AADC • PARK2, PARK6, PARK7 • Niemann-Pick tipo C • DYT-PRKRA • Enfermedad de Batten • Gangliosidosis • NIHID • Homocistinuria • Acidemia glutárica • Deficiencia de triosa fosfato isomerasa • Aciduria metilmalónica • Enfermedad de Hartnup • Ataxia telangiectasia • Ataxia de Friedrich • Neuroacantocitosis • DYT-5b • Leucodistrofia metacromática • Síndrome de Sjogren-Larsson • Paraplejia espástica hereditaria con distonía • Mutación SLC19A13 	<ul style="list-style-type: none"> • DYT-3 • Síndrome de Lesch-Nyhan • Síndrome de sordera-distonía 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Rett 	<ul style="list-style-type: none"> • Daño cerebral perinatal • Infecciones • Drogas y tóxicos • Vascular • Neoplásico • Psicógeno • Metabólico • Autoinmune • Encefalopatía inmune
Otras				
<ul style="list-style-type: none"> • Discinesias cinesigénicas paroxísticas 				

Tabla 2. Clasificación etiológica de las distonías. Abreviaturas: ADCC: Aminoácido aromático descarboxilasa; DRPLA: atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana; NBIA3: Neurodegeneration with brain iron accumulation 3; NIHID: neuronal intranuclear hyaline inclusion disease; SCA3: Ataxia espinocerebelosa tipo 3. (21)

3.4. Epidemiología de las distonías.

La prevalencia verdadera de la distonía es desconocida ya que la mayoría de los casos no están diagnosticados. Un metaanálisis realizado por Steeves y sus colaboradores estima que la prevalencia de la distonía primaria es de 16,43 casos por cada 100.000 habitantes con un intervalo de confianza del 9% de 12,09-22,32. Los pacientes con distonías suponen alrededor de un 20% de los pacientes atendidos en las clínicas dedicadas a trastornos del movimiento. (1,22)

La prevalencia de las distonías focales es mucho mayor que la de las distonías generalizadas. La distonía focal de inicio en la edad adulta mucho más frecuente que las de inicio temprano y dentro de estas la distonía cervical es la más frecuentemente diagnosticada. (1,4)

3.4.1. Distonías generalizadas.

Las distonías generalizadas son menos frecuentes que las focales. En Estados Unidos se estima una prevalencia para las distonías generalizadas de 3,4 casos por cada 100.000 mientras que las focales alcanzarían los 29,5 casos por cada 100.000 habitantes. En lo que se refiere a las distonías generalizadas las mujeres tienden a desarrollar distonías con mayor frecuencia que los hombres; diversos estudios estiman que la que la frecuencia es el doble en mujeres que en hombres. Además, hasta en un 20% de los pacientes se ha identificado historia familiar. (4,8,23,24)

La DYT-TOR1A (DYT-1) y DYT-THAP1 (DYT-6) son dentro del grupo de las generalizadas las más frecuentes. La DYT-TOR1A también llamada distonía aislada de inicio temprano, distonía de Oppenheim o por torsión idiopática tiene una prevalencia variable en función de la población analizada. En EEUU la prevalencia de 1/30.000 mientras que en Europa la prevalencia desciende hasta 1/200.000-300.000. En Judíos Askenazi la prevalencia alcanza 1/3.000-9.000 debido al efecto fundador. La DYT-THAP1 o distonía de torsión idiopática de tipo mixto (DYT-6) tiene una prevalencia de 1/1.000.000. (10,12)

La DYT-GCH1, variante Segawa o DYT5a (herencia AD) es también poco frecuente y su prevalencia oscila entre 1/200.000 y 1/1.000.00 con una penetrancia es de un 50%, siendo 2 o 4 veces mayor en mujeres que en hombres. En caso de la DYT5b, de herencia autosómica recesiva, la prevalencia es aún menor habiéndose descrito únicamente 50 casos a nivel mundial según los últimos datos publicados. (11,25)

La DYT-SGCE (DYT-11) o distonía mioclónica tiene una prevalencia de 1-9 casos por millón de personas. Aún menos frecuente es la DYT-ATP1A3 (DYT-12) en la que

apenas hay 100 casos descritos en el mundo. En el caso de la DYT-KMT2B a fecha del 25 de agosto de 2021 únicamente se habían descrito 39 casos en 16 familias, siendo su prevalencia desconocida. (14,26)

Con una prevalencia estimada de 1/150.000 las discinesias cinesigénicas paroxísticas son el trastorno del movimiento paroxístico de carácter hereditario más común. La proporción de sexos es de 3-4:1 siendo más prevalente en hombres que en mujeres. La historia familiar está presente en más de un 60% de los casos. (16,27)

3.5. Fisiopatología.

3.5.1. Ganglios basales.

Siguiendo el modelo clásico de los ganglios basales, las distonías inicialmente se consideraron un déficit en estos. El modelo clásico de los ganglios basales se basa en la estimulación por parte del estriado de la vía directa del movimiento, facilitadora, y la vía indirecta, inhibidora, de una forma equilibrada. Las primeras teorías apuntaban a que las distonías tendrían su causa en un déficit de descargas del globo pálido interno y de la *pars reticulada* de la sustancia negra sobre el tálamo lo que se traduciría en un aumento de la excitabilidad de la corteza por ausencia de inhibición talámica (Figura 1). (1,28)

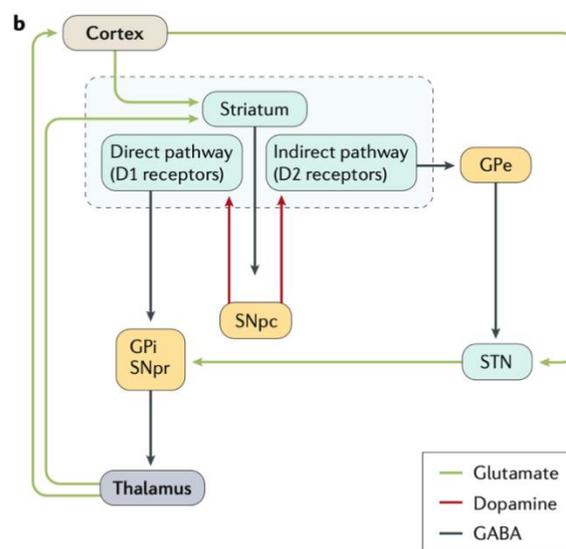


Figura 1. La vía corticoestriatal alcanza el globo pálido interno (GPi) y la pars reticulada de la sustancia negra (SNpr) por dos vías principales: la directa y la indirecta. La estimulación de la vía directa inhibe las neuronas del GPi y del SNpr, lo que en consecuencia elimina la inhibición de las neuronas talámicas y facilita la actividad motora. Por el contrario, la estimulación de la vía indirecta conduce a la excitación de las neuronas GPi y SNpr, que inhiben las neuronas talámicas, reduciendo así la actividad motora. Paralelamente está la vía "hiperdirecta que incluye una proyección excitatoria directa de la corteza al núcleo subtalámico. Las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra (SNpc) se proyectan al estriado, donde sinaptan con receptores postsinápticos de dopamina D1 (vía directa) y con receptores D2 en (vía indirecta).

Apoyando esta hipótesis, registros intraoperatorios durante cirugías cerebrales han reflejado unas tasas de activación disminuidas en las neuronas del globo pálido interno en pacientes con distonía. En cambio, en la enfermedad de Parkinson, la hiperactividad del globo pálido interno y de la *pars reticulata* de la sustancia negra, se especulaba que era responsable de producir un aumento de la inhibición del tálamo y una disminución de la excitabilidad del córtex motor. Sin embargo, el hecho de que la palidotomía o la cirugía de estimulación cerebral profunda en los globos pálidos sean tratamientos efectivos tanto en la enfermedad de Parkinson como en la distonía llevaron a replantearse este modelo simplista. Hoy en día se sabe que son muchas las estructuras implicadas en la fisiopatología de estas enfermedades. (1,28)

Las teorías actuales respecto a la implicación de los ganglios basales en la distonía apoyan que la alteración de los patrones espaciales o temporales en los pacientes con distonía es fundamental en la patogenia de la enfermedad. Los movimientos normales se caracterizan por tener patrones de actividad espacial y temporal flexible mientras que en el caso de los pacientes con distonía las neuronas de las regiones implicadas en el movimiento están unidas entre sí por una actividad de baja frecuencia que no les permite adaptarse y adquirir los patrones fisiológicos. (1)

3.5.2. Sistema sensitivo-motor.

A nivel cortical en los pacientes con distonía se observan alteraciones en la organización del córtex sensorial y motor que llevan a la pérdida de la representación somatotópica produciéndose una superposición de los campos receptivos. Este fenómeno ha sido estudiado mediante RM funcional y potenciales evocados de electroencefalografía. En estudios de coherencia EEG se demostró una interacción reducida entre las regiones motoras y parietales durante la ejecución de movimientos aprendidos, reflejando una interacción anormal entre las áreas motoras y sensoriales. (1,28)

Esta integración de la información sensitiva anómala debido a la alteración del sistema sensitivo motor se asocia a los síntomas característicos de las distonías. Esta alteración se argumenta fácilmente con la existencia de maniobras sensitivas que sirven para paliar los síntomas en algunos pacientes al inicio de la enfermedad como poner la mano en la nuca o tocar la mejilla para mejorar la distonía. Sin embargo, en estos pacientes rara vez se identifican déficits sensoriales. Estas alteraciones en la integración de la información se producen también en otros trastornos neurológicos por lo que habría que valorar si son causa o consecuencia de la actividad muscular distónica. (7,28)

Las distonías se caracterizan por el exceso de actividad motora por lo que los primeros estudios dirigidos a encontrar la fisiopatología de la enfermedad se centraron en medir la capacidad de excitación de las conexiones inhibitorias del sistema motor. Se realizaron diversos estudios en pacientes con distonía cervical y afectación de las

extremidades los cuales concluyeron que en estos pacientes existe un déficit de inhibición a nivel de la médula espinal, tronco del encéfalo y corteza. La incapacidad para suprimir la "actividad de fondo" lleva a una activación excesiva de la corteza dando lugar a contracciones de grupos musculares innecesarios para la realización de un determinado movimiento. (1,28)

Estos déficits inhibitorios fueron mayores en regiones como el circuito de inhibición recíproca espinal, que es el que permite que un músculo se contraiga y el antagonista se relaje al ejecutar un movimiento. Además, a nivel cortical la inhibición mediada por el GABA_A y GABA_B está disminuida, hecho que pudiera verse también implicado en la aparición de los síntomas de la enfermedad. (1,29)

En pacientes con DYT-TOR1A y DYT-THAP1 se ve un aumento de la actividad tanto a nivel del área motora suplementaria como en la corteza parietal en comparación con los pacientes portadores de la mutación que no manifiestan la enfermedad. Al emplear un patrón específico metabólico de distonías se ha revelado que los niveles de estos determinados marcadores son mayores en pacientes con enfermedad manifiesta que en los portadores del gen pero no manifiestan la enfermedad. Esto revela que hay cambios adaptativos en los portadores asintomáticos a nivel de las áreas sensitivo-motoras. (28,30)

3.5.3. Neuroplasticidad.

Estudios basados en el uso de técnicas de estimulación cerebral no invasiva en pacientes con distonía han demostrado una plasticidad alterada a nivel de las conexiones estriado-pálido-tálamo-cortical, así como en el cerebelo. Modelos animales refuerzan la hipótesis ya que permiten observar como en las distonías hay un aumento de la potenciación a largo plazo (LTP) y una reducción de la depresión a largo plazo (LTD) en las proyecciones corticoestriatales lo cual podría ser responsable de la incorporación de patrones innecesarios de actividad muscular a acciones aprendidas. (1,28)

Durante el aprendizaje se requiere una regulación óptima para reducir las interferencias entre las diferentes tareas motoras y de esta forma evitar movimientos no deseados. El déficit de inhibición y el aumento de la plasticidad cerebral pueden ser responsables de la creación de interconexiones motoras alteradas con información redundante que se manifiesta clínicamente como el sobreflujo típico de las distonías. (3,31)

Estos estudios no se han trasladado como tal a estudios intraoperatorios en pacientes con distonía, pero mediante los nuevos métodos de estimulación cerebral transcraneal se ha descrito en pacientes con distonías en las extremidades un aumento en la capacidad de respuesta a las pruebas de plasticidad de tipo LTP y LTD a nivel del

córtex motor. Un hallazgo interesante es que resulta más fácil demostrar un incremento de la plasticidad sináptica cortical en pacientes con distonía orgánica que con distonía psicógena, lo que sugiere que juega un papel importante en los síntomas clínicos. (1)

3.5.4. Cerebelo.

El cerebelo también tiene un papel importante en la fisiopatología de las distonías descrito gracias a estudios con EBCC (condicionamiento clásico de parpadeo) y con estimulación magnética transcraneal (TMS). Los estudios con EBCC concluyen que el papel del cerebelo en la patogenia de la enfermedad es variable en las distintas formas de distonía, por ejemplo en el caso de la distonía cervical la prueba se ve alterada mientras que en DYT-TOR1A y DYT-THAP1 es normal. (32)

La implicación del cerebelo en la fisiopatología de las distonías también se ve apoyado por la presencia de anomalías en el aprendizaje motor de tareas en las que participa la función cerebelosa. Por ejemplo, en los pacientes con DYT-TOR1A (tanto sintomáticos como asintomáticos) se han identificado problemas en el aprendizaje de secuencias motoras, proceso en el que se ve implicado el cerebelo. (1)

Los hallazgos realizados mediante TMS son compatibles con los de los estudios de imagen realizados con PET. En el caso de pacientes con DYT-TOR1A se ha constatado un aumento del metabolismo a nivel del estriado y del cerebelo asociado a una pérdida de integridad de las fibras cerebelo-tálamo-corticales tanto en pacientes con clínica como en los portadores asintomáticos, siendo en estos últimos menos acusado. Sin embargo, la actividad a nivel del putamen, tálamo, tronco del encéfalo y cerebelo está disminuida en los portadores de la alteración THAP1. (1,28)

Además, al comparar imágenes obtenidas por RM empleando tensor de difusión de sujetos con DYT-TOR1A y controles sanos se observa una alteración de la integridad de las proyecciones en la vía cerebelo-tálamo-cortical en los primeros en comparación con los segundos. Estas alteraciones estructurales justifican una disminución en la conexión o una desconexión total del cerebelo y la corteza que podría ser responsable del aumento de la actividad motora. Estos hallazgos son ratificados mediante estudios realizados en ratones con la mutación propia de la DYT-TOR1A, en el laboratorio se comprueba que la actividad metabólica a nivel cerebeloso es inversamente proporcional a la alteración del tracto cerebelo talámico, lo mismo que sucede en pacientes con DYT-TOR1A o los portadores del gen mutado. (1,28)

Imágenes de RM con tensor de difusión (tractografías) también permiten identificar alteraciones estructurales en la sustancia blanca tanto en pacientes con DYT-TOR1A como con DYT-THAP1. Las alteraciones se han identificado a nivel del tegmento dorsal de la protuberancia adyacente al pedúnculo cerebeloso y en el tracto ponto-

cerebeloso además de en la sustancia blanca adyacente al córtex sensitivo-motor. Con el uso de estas técnicas también se ha evidenciado la posibilidad de que el cerebelo tenga influencia directa sobre las funciones de los ganglios basales por la existencia de conexiones entre el núcleo subtalámico y el cerebelo así como entre el núcleo dentado, sustancia negra y el pálido de manera bidireccional. (33,34)

También mediante el empleo de modelos animales (ratones) a los que se les administraron agonistas del glutamato y bloqueadores de la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ se ha demostrado la implicación fisiopatológica que tiene el cerebelo en las distonías ya que estos fármacos produjeron en los ratones comportamientos muy similares a los de los pacientes afectados por esta patología. Más tarde se ha visto la asociación de la clínica distónica con la patología cerebelosa en pacientes con lesiones en esta región debidas a accidentes cerebrovasculares o masas a este nivel así como en enfermedades neurodegenerativas como las ataxias cerebelosas AD o en ataxia telangiectasia AR donde las distonías pueden preceder al resto de clínica imitando a una distonía generalizada aislada. (28)

3.5.5. Sistema dopaminérgico.

Múltiples estudios han puesto de manifiesto el papel del estriado y la dopamina en la fisiopatología de las distonías. El estriado tiene una organización compartimental, se divide en estriosomas (10-15% del volumen) y matriz. Las aferencias y eferencias en cada uno de los compartimentos son diferentes, así como los neurotransmisores predominantes. Estos dos compartimentos están distribuidos de forma irregular dentro del estriado, los estriosomas tienen una distribución en gradiente siendo su densidad mayor en la porción rostral mientras que en la región dorsolateral predomina la matriz. (28,35)

Las neuronas ubicadas en los estriosomas reciben el estímulo de las neuronas del córtex prefrontal y originan las proyecciones gabaérgicas hacia la sustancia negra formando arborizaciones con neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra (Figura 2). En la matriz se expresan receptores de dopamina, tanto D1 (post-sinápticos) como D2 (pre y post-sinápticos). Por lo tanto, el tono dopaminérgico de la *pars compacta* de la sustancia negra está modulado por las proyecciones estriadonigrales gabaérgicas que parten de los estriosomas. (28,36)

Las neuronas dopaminérgicas se dirigen hacia el estriado por la vía nigroestriatal llegando en su mayoría a la región dorsolateral. Al existir una alteración en las proyecciones inhibitorias del estriado sobre la sustancia negra por la disfunción estriosomal se produce la desinhibición de la sustancia negra y una sobreactivación de las proyecciones dopaminérgicas sobre la región dorsolateral del estriado con predominio de las neuronas de la matriz produciéndose un desequilibrio entre la vía directa e indirecta de los ganglios basales. (Figura 2)

Las neuronas de la matriz son las responsables de inervar el globo pálido externo, interno y la *pars reticulada* de la sustancia negra. Por lo tanto, a través de estas conexiones el estriado establece relaciones con la vía motora directa que es excitatoria y con la indirecta, que por el contrario es inhibitoria. Por lo tanto, las distonías podrían ser el fruto de un desequilibrio funcional entre la matriz y los estriosomes. (28)

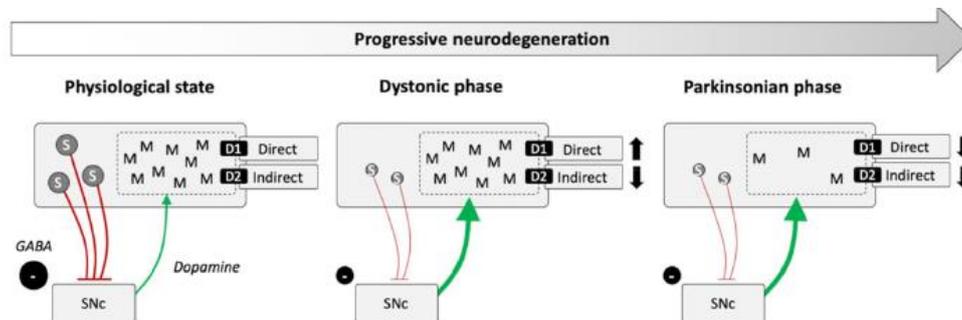


Figura 2. Esquema del circuito excitatorio estriatal en condiciones normales en comparación con el circuito alterado en distonía y Parkinson. En condiciones normales las neuronas de los estriosomes (S) envían proyecciones gabaérgicas inhibitorias sobre neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra (SNc). Las neuronas de la SNc estimulan los receptores neuronales D1 y D2 de la matriz (M) controlando el equilibrio entre la vía directa e indirecta del movimiento. La degeneración de las neuronas del estrioso dan lugar a desinhibición de la SNc produciendo una alteración en el equilibrio entre la vía directa e indirecta del movimiento. La vía directa del movimiento predomina dando lugar a las distonías. La pérdida de neuronas en la matriz en fases posteriores es la responsable de la aparición de parkinsonismo como consecuencia de la reducción de receptores post-sinápticos para la dopamina. (28)

En determinadas distonías la producción alterada de dopamina tiene un papel indiscutible en la patogenia de la enfermedad, por ejemplo en DYT-GTPCH1. Estudios de laboratorio con ratones centrados en el estriado corroboran que la deficiencia de tirosina hidroxilasa, enzima necesaria para la producción de dopamina, es más acusada en los estriosomes en comparación con la matriz. Esto apoya, una vez más, a que la clínica de las distonías tenga su origen en una inhibición GABAérgica insuficiente de la vía estriadonigral.

En el caso de pacientes con mutaciones en TOR1A y THAP1 pruebas de imagen corroboran la disminución de la densidad de receptores de dopamina D2 en el cuerpo estriado, así como en el líquido cefalorraquídeo de sujetos con mutaciones en KMT2B. (1,28)

En modelos roedores TOR1A se ha visto que la activación del receptor D2 produce una excitación aberrante de la neurotransmisión colinérgica del cuerpo estriado. La acetilcolina liberada por las interneuronas colinérgicas del cuerpo estriado es fundamental en la modulación de las neuronas de proyección espinosas del estriado para el control motor adecuado. La pérdida de modulación recíproca entre la acetilcolina y la dopamina a este nivel es un evento patológico primario en las distonías. Este hallazgo resulta de gran importancia de cara al tratamiento, ya que la alteración de

la plasticidad estriatal es revertida por anticolinérgicos, que son uno de los pocos tratamientos farmacológicos disponibles para las distonías. (1)

3.5.6. Mutaciones en distonías generalizadas hereditarias y fisiopatología.

Como ya se ha comentado, mutaciones en el gen TOR1A responsable de la codificación de la Torsina 1A son las responsables de la DYT-TOR1A (DYT-1). La única mutación claramente establecida es la delección de 3 pares de bases (GAG) en el gen mencionado, aunque otras mutaciones han sido halladas de forma reiterada en otros pacientes. La Torsina A es una proteína que pertenece a la familia de las ATPasas asociadas, se localiza en el retículo endoplasmático y espacio perinuclear donde se cree que actúa como chaperona molecular. La mutación más frecuente en los pacientes con DYT-TOR1A altera la localización del producto de TOR1A que en lugar de ubicarse en el retículo endoplasmático donde juega un papel en la homeostasis lo hace en la envoltura nuclear. Para la activación de la Torsina 1A es necesaria la unión con LAP1 o LULL1, la cual se ve alterada por la mutación impidiendo así la activación. La expansión de la membrana nuclear interna con un alto contenido en lípidos celulares es un hallazgo recientemente asociado a la proteína Torsina 1A lo que sugiere que esta proteína tiene un papel regulador en los lípidos celulares cuya alteración podría contribuir al desarrollo de la distonía en el contexto de la mutación de TOR1A. (1,8)

Modelos animales recientes confirman el vínculo entre la alteración de la expresión de la Torsina 1A aberrante y las alteraciones en la función del retículo endoplasmático. En estos estudios se observó una disminución del volumen del retículo plasmático, aumento del estrés de este y alteraciones en el plegamiento, ensamblaje y tráfico de las proteínas tanto para la secreción como para la entrada en membranas.(1)

La relación entre la disfunción del retículo endoplasmático y la actividad neuronal anormal no está claramente descrita. Se sabe que existe una reducción en la activación de la vía del factor de iniciación 2α de la traducción eucariota, mediador crítico en la señalización de la repuesta al estrés del retículo endoplasmático. Además, la vía del factor de iniciación 2α tiene un papel en la LTP neuronal (potenciación a largo plazo) probablemente a través de la regulación traduccional de los receptores glutamatérgicos metabotrópicos. Así existiría un vínculo directo entre la Torsina 1A, el estrés del RE y la plasticidad sináptica anormal propia de las distonías. (37) (Figura 3)

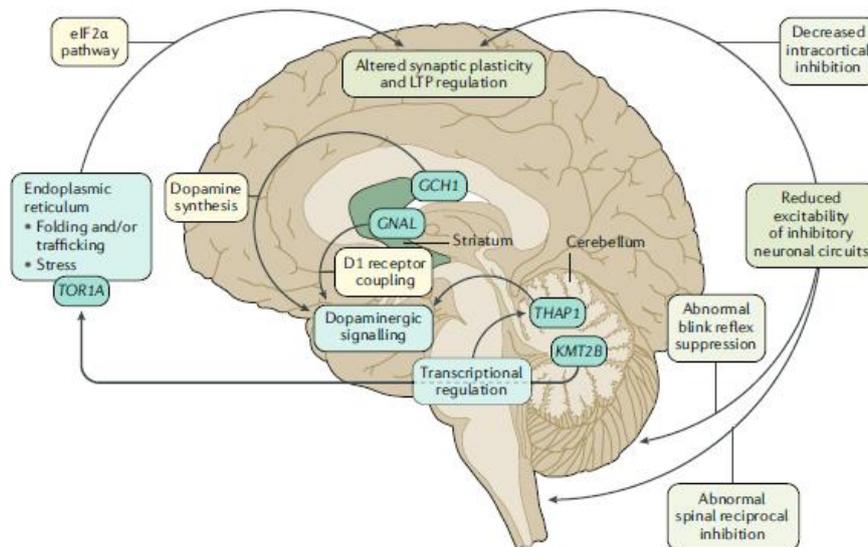


Figura 3. En el esquema se muestra la localización predominante de las proteínas alteradas derivadas de los genes mutados en las distintas distonías y su repercusión fisiopatológica. GNAL, ANO3, ADCY5, HPCA y KCTD17 predominan en el estriado, mientras que THAP1 y KMT2B en el cerebelo. Las mutaciones producen disfunción en la regulación transcripcional y señalización dopaminérgica, además de un mal funcionamiento en el retículo endoplásmico (RE). La vía de la subunidad α del factor 2 de iniciación de la traducción eucariota (eIF2 α) relaciona la función del RE con la alteración de la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo (LTP). La falta de inhibición y una mayor excitabilidad de los circuitos corticales, tronco encefálico y médula espinal facilitan el movimiento. (1)

Otro hallazgo reciente es la identificación de inclusiones citoplasmáticas perinucleares en las neuronas del tronco con Torsina 1A, ubiquitina y lámina A/C, aunque estos hallazgos aún requieren de confirmaciones. (1)

Como también se ha comentado, la DYT-THAP1 (DYT-6) como su propio nombre indica se debe a mutaciones en el gen THAP1, en este caso son más de 100 las mutaciones identificadas. La proteína THAP1 tiene una región de unión con el ADN en el extremo N, una señal de localización nuclear y varias regiones de interacción proteína-proteína en el extremo C. La modificación postraduccional da lugar a distintas formas de THAP1 entre las que se incluye una forma clave en el control de la transcripción de genes neuronales. In vitro se ha demostrado que THAP1 se une al promotor de TOR1A para reprimir su expresión, cuando hay mutaciones en THAP1 estas relaciones se alteran. In vivo aún no se ha logrado demostrar esta relación. (1,8)

Recientemente se han identificado mutaciones en el gen KMT2B en pacientes con distonía generalizada de inicio temprano combinada. El gen KMT2B codifica la histona metiltransferasa 2B específica de lisina, su mutación genera alteraciones en las histonas y consecuentemente en los estados de la cromatina. Este gen se expresa en áreas motoras de la corteza y en el cerebelo durante el desarrollo y en la edad adulta realizando funciones neuronales de interconexión neuronal y homeostasis tisular. La mayoría de las mutaciones son de novo, aunque algunas son de herencia autosómica dominante. Variaciones en el número de copias del cromosoma 19, en el que se encuentra el gen, pueden dar lugar también a esta clínica. (8,26)

Los estudios apuntan a que tanto las mutaciones en THAP1 como en KMT2B tienen un papel esencial en la alteración del desarrollo y maduración de los circuitos neuronales que participan en la producción y control del movimiento. Estos genes se expresan más en el cerebelo teniendo probablemente un papel muy importante en el desarrollo de las neuronas y las vías cerebelosas, esto está respaldado por modelos de ratón THAP1 knock-in y knock-out. (1)

Mutaciones heterocigotas en GTPCH1 son las responsables de la DRD deficiente en GTPCH1, antiguamente conocida como DYT5a (AD) o DYT5b (AR). Son más de 100 las mutaciones que se han identificado en el gen GTPCH1 que codifica para la GTP ciclohidrolasa 1, enzima limitante en la síntesis de tetrahidrobiopterina, por ser un cofactor esencial de la tirosina-hidroxilasa, esencial en la formación de dopamina por la vía de la biopterina. La clínica parkinsoniana puede estar asociada a un déficit dopaminérgico presináptico como se demuestra con el SPECT, por lo tanto lo típico es que respondan al tratamiento con levodopa. (8,11)

La señalización con levodopa es importante durante el desarrollo fetal, se ha comprobado que el tratamiento prenatal con levodopa en portadores homocigotos de la mutación en GTPCH1 previene del desarrollo del fenotipo grave de la variante DYT-5b.

Las mutaciones en el gen ATP1A3 codificador para el subunidad α -3 de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa son las responsables de la DYT-ATP1A3 (DYT-12). Se han identificado unas 20 mutaciones missense responsables de una disminución de los niveles de la proteína anteriormente mencionada, sin alteración en la función de esta. La bomba es responsable de mantener el gradiente electroquímico en la membrana plasmática fundamental para la excitabilidad eléctrica y el transporte secundario en las neuronas. Recientemente se ha comprobado en modelos de laboratorio con ratones knock-in que la ATPasa está involucrada en el aprendizaje espacial, la memoria y la transmisión de GABA, pudiéndose relacionar la alteración de esta última con las distonías. (8)

3.6. Manifestaciones clínicas.

Como se comentará en el apartado 3.7, el diagnóstico de las distonías es clínico por lo que es fundamental una evaluación neurológica adecuada.

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en motoras y no motoras.

3.6.1. Manifestaciones motoras.

Dentro de las motoras hay **2 signos físicos fundamentales** a los que se suman **3 signos adicionales** que nos permiten identificar a los pacientes con distonías.

En primer lugar, las posturas distónicas consecuencia de contracciones musculares que llevan al paciente a adoptar posturas anormales y sostenidas. La región del cuerpo afectada se flexiona o sufre torsión alrededor del eje longitudinal. (23)

Los movimientos distónicos también son característicos de estas enfermedades, siendo el segundo signo fundamental. Son movimientos repetitivos y en muchas ocasiones estereotipados que se mantienen en su punto máximo para ir volviendo a la postura original de forma gradual. El temblor puede considerarse un movimiento distónico, este es más frecuente en las distonías aisladas, afectando predominantemente a la cabeza y puede ser postural o de reposo. El temblor distónico es rítmico y con frecuencia inconstante, en ocasiones precede al desarrollo de la postura distónica y puede disminuir su amplitud o gravedad en algunos pacientes cuando estos no se oponen a la aparición de la postura distónica. (1,23)

Entre los **signos adicionales** están los gestos antagonistas que son “trucos sensoriales” que el paciente con distonía puede realizar voluntariamente para reducir o suprimir la clínica de distonía, tanto las posturas anormales como los movimientos. En algunos pacientes, simplemente con la ideación del truco la distonía mejora. Es un signo clínico bastante específico que puede resultar de utilidad de cara al diagnóstico. (1,3,23)

La distonía del espejo es otro de los signos adicionales, siendo una forma más del característico sobreflujo de esta enfermedad que consiste en la aparición de un movimiento involuntario en una extremidad cuando se realiza un movimiento voluntario contralateral. Se evalúa en miembros superiores e inferiores con la realización de tres o más tareas repetitivas de distintos tipos de forma lenta y rápida en la extremidad no afectada por la distonía para evaluar la presencia o ausencia de distonía contralateral. (1,23)

El tercer signo adicional es el sobreflujo, que se debe observar al menos una vez. Se trata de una contracción muscular involuntaria en una región distinta a la región afectada normalmente de forma concomitante a la clínica de distonía en la región afecta. (23)

3.6.2. Manifestaciones no motoras.

Además de estas características motoras, los pacientes con distonía aislada pueden presentar clínica no motora como anomalías sensoriales o clínica neuropsiquiátrica (trastornos de ansiedad y depresión). En las distonías aisladas las alteraciones cognitivas no son frecuentes, al contrario que en los síndromes combinados. (23)

3.6.3. Manifestaciones clínicas de las distonías generalizadas primarias.

Centrándonos en las distonías generalizadas primarias, la DYT-TOR1A (DYT1) es el prototipo de distonía generalizada aislada hereditaria. Por lo general el inicio de la clínica se produce en la infancia, comenzando en las extremidades inferiores para posteriormente generalizarse hasta en un 70% de los pacientes. La afectación del cuello y la cara es anecdótica en estos pacientes. (23)

En la DYT-THAP1 (DYT-6) la edad de presentación va desde la primera hasta la sexta década de la vida. Se afectan con frecuencia a la región oromandibular, cervical y laríngea, produciendo frecuentemente alteraciones en el habla. Además, suelen afectarse las extremidades superiores mientras que las extremidades inferiores no suelen hacerlo. La progresión de la enfermedad lleva en la mayoría de los casos a una distonía generalizada mientras permanecen por lo general ambulatorios. (1,12)

Como ya se ha mencionado la distonía puede ser la primera manifestación de síndromes combinados pudiendo la distonía el único síntoma durante largos periodos de tiempo hasta la aparición de la clínica acompañante. Este es el caso de los pacientes con DYT-ATP1A3 o DYT-GTPCH1. Los pacientes afectados por DYT-GTPCH1 suelen presentar distonías en miembros inferiores de inicio en la infancia (edad media: 6 años) que mejoran con la administración de levodopa, algunos con parkinsonismo asociado. La afectación de los miembros inferiores suele manifestarse como una flexión e inversión del pie que da lugar a un pie equinovaro produciendo alteraciones en la marcha. En muchos pacientes hay hiperreflexia con reflejo cutáneo plantar extensor (Babinsky). Los síntomas son fluctuantes, empeoran a lo largo del día y con el ejercicio y mejoran con el sueño. (1,11,23)

Los pacientes diagnosticados de DYT-GTPCH1 con frecuencia presentan clínica no motora como trastornos del sueño o del estado de ánimo debidos a que la bipterina (proteína deficiente) no es solo un sustrato intermedio de importancia en la síntesis de levodopa sino que también lo es en la síntesis de otros neurotransmisores como la serotonina. (8,38)

Mutaciones de genes relacionados con GTPCH1 dan lugar a formas recesivas más graves en las que es fundamental la sospecha diagnóstica para un rápido inicio del tratamiento, pues es un factor pronóstico fundamental. El diagnóstico diferencial de la enfermedad es fundamental y debe realizarse con las mencionadas formas autosómicas recesivas, paraplejia espástica hereditaria, distonía mioclónica, distonía de torsión de inicio precoz, parkinsonismo de inicio en el adulto joven y parálisis cerebral. Muchos de estos pacientes son diagnosticados incorrectamente de parálisis cerebral por lo que en cualquier persona con este diagnóstico debe probarse el tratamiento con levodopa. (1,11)

En la DYT-ATP1A3 (DYT-12) la clínica suele ser de inicio brusco en la adolescencia o en adultos jóvenes generalmente tras un desencadenante. Se manifiesta como una distonía brusca con afectación orobulbar (disfagia y disartria) y de las extremidades superiores acompañada de parkinsonismo axial en relación con el estrés físico o emocional. Las mutaciones de novo en este gen son causa de hemiplejia alternante en la infancia que cursa con episodios hemipléjicos recurrentes o hemidistónicos seguidos en general por una disfunción motora y cognitiva progresivas. (1,8)

La DYT-SGCE (DYT-11) suele manifestarse antes de los 20 años como mioclonías que afectan a cuello, brazos y tronco y con mucha menor frecuencia a miembros inferiores y laringe. En dos tercios de los pacientes las mioclonías se acompañan de distonía focal o segmentaria. A estas manifestaciones motoras se suman otras no motoras entre las que cabe destacar las psiquiátricas: trastorno por abuso de alcohol, trastorno obsesivo compulsivo, depresión y trastorno de ansiedad. La mayoría de los pacientes refieren una reducción de las mioclonías con el consumo de alcohol. (14,39)

La distonía por mutaciones de KMT2B (DYT-28) suele caracterizarse por la aparición de distonía generalizada de inicio temprano (primera década) con afectación bulbar grave, así como baja estatura, dismorfia (base nasal amplia, sindactilia, cara alargada...), discapacidad intelectual o espasticidad. Suele manifestarse con alteraciones de la marcha (marcha en puntas) que progresan hacia una distonía en miembros inferiores para posteriormente afectar a la musculatura orofacial y bulbar. El estrés físico o emocional puede ser perjudicial para estos pacientes. (1,26)

En el caso de la discinesia cinesigénica paroxística (PKD) la clínica suele comenzar en la infancia o adolescencia y remitir en la edad adulta. Se caracteriza por la presencia de movimientos coreicos y/o distónicos con preservación de la conciencia que se producen al iniciar un movimiento de forma voluntaria, aunque podría ser desencadenado también en ciertas situaciones de estrés, ansiedad, ejercicio intenso o privación de sueño. Los episodios son de corta duración, generalmente menos de un minuto, y con frecuencia son unilaterales, pudiendo ser alternantes o bilaterales. La exploración física entre episodios normalmente es anodina. Algunos pacientes asocian trastornos neurológicos adicionales como la epilepsia infantil benigna familiar. (16,18,27)

Dentro de este grupo cabe destacar la discinesia paroxística inducida por ejercicio que se debe a un déficit de GLUT. Los casos graves, normalmente producidos por mutaciones de novo, cursan con discapacidad intelectual, epilepsia, microcefalia, espasticidad, ataxia, distonía y movimientos oculares rápidos de inicio en la infancia. En los casos menos graves, la mayoría hereditarios consecuencia de una mutación en SCL2A1, la clínica típica se inicia en la edad adulta como una discinesia paroxística desencadenada por el ejercicio, aunque también pueden padecer epilepsia (ausencias) y cierto grado de retraso mental. Las crisis de distonía pueden durar de minutos a horas y pueden afectar a extremidades, cara y tronco. (40,41)

Es importante tener en cuenta que en las distonías generalizadas puede darse una complicación que aunque es infrecuente puede ser potencialmente mortal, la tormenta distónica. Este cuadro es más frecuente en edad pediátrica y se produce tras factores desencadenantes como infecciones, traumatismos, fiebre... Son episodios cada vez más frecuentes y graves de posturas dolorosas sostenidas o movimientos espasmódicos irregulares que pueden asociar fiebre, insuficiencia respiratoria y disautonomía con taquicardia, diaforesis, rabdomiólisis e insuficiencia renal. Su diagnóstico precoz y tratamiento son fundamentales para evitar el fallecimiento del paciente (mortalidad del 10%) y secuelas incapacitantes. (1)

3.7. Diagnóstico.

El diagnóstico de las distonías actualmente está basado en la clínica, con confirmación en los últimos años por la genética. A excepción de las discinesias cinesigénicas, las cuales tienen sus propios criterios diagnósticos, no existen criterios validados para el diagnóstico clínico de los síndromes distónicos, como consecuencia son bastantes los casos leves que quedan sin diagnosticar. A la exploración física general y neurológica se suman pruebas como el electromiograma en el que se identifican ráfagas de contracción prolongadas con contracciones simultáneas de agonistas y antagonistas así como una contracción involuntaria de músculos no involucrados en el movimiento realizado (sobreflujo). (23)

En el caso de las discinesias cinesigénicas se han propuesto una serie de criterios para el diagnóstico: (1) Identificación del desencadenante, (2) corta duración de los ataques, (3) ausencia de pérdida de conciencia o dolor durante los ataques, (4) exclusión de otras enfermedades orgánicas y examen neurológico normal en PKD primarias, (5) respuesta tratamiento con fenitoína o carbamazepina, (6) edad de inicio entre 1 y 20 años. (27)

Hay una serie de situaciones que orientan en contra del diagnóstico de distonía primaria:

- Patrón inusual de las manifestaciones clínicas (edad de inicio y distribución).
- Inicio repentino y con rápida progresión.
- Antecedentes de lesión perinatal o retraso en el desarrollo.
- Exposición a determinados fármacos.
- Presencia de otros signos neurológicos o sistémicos que orienten a distonía combinada.
- Afectación bulbar prominente con protrusión lingual y disfagia.
- Hemidistonía (indicativa de causas estructurales).
- Distonía fija (indicativa de distonía psicógena). (1)

A pesar de que las pruebas de imagen y las analíticas de sangre no aportan información para el diagnóstico de las distonías son fundamentales para la exclusión de otras patologías. Por lo tanto, se deben solicitar estudios de imagen para identificar alteraciones orgánicas en caso de que existan, siendo la prueba de elección la resonancia magnética en la que se deben incluir secuencias sensibles al hierro. (1,23)

Debe realizarse siempre un analítica con niveles de ceruloplasmina y niveles de cobre para descartar la enfermedad de Wilson así como pruebas para valorar el funcionamiento de las enzimas lisosomales y descartar la enfermedad de Niemann-Pick tipo 3. En las distonías de inicio temprano es fundamental descartar aminoacidemias mediante análisis de orina, adrenoleucodistrofia midiendo los ácidos grasos de cadena larga en sangre o trastornos mitocondriales mediante biopsia muscular o pruebas genéticas. Además, se debe realizar una punción lumbar y analizar en LCR las pterinas, metabolitos de dopamina y serotonina así como la proporción de glucosa LCR/suero. (1)

Una vez establecido el diagnóstico clínico pueden emplearse pruebas específicas para determinar la etiología mediante pruebas genéticas.

3.8. Tratamiento.

El tratamiento de las distonías es fundamentalmente sintomático y la respuesta a este suele ser bastante bueno cuando se elige el adecuado. De forma general se pueden dividir los tratamientos en terapias físicas, farmacológicas y quirúrgicas.

En las distonías focales el tratamiento de primera elección es la toxina botulínica asociada a fisioterapia la cual ha demostrado producir una clara mejoría de los síntomas, disminución de la discapacidad y aumento de la calidad de vida.

En las distonías generalizadas el tratamiento inicial suele ser médico, disponiendo en la actualidad de un amplio arsenal terapéutico. Dentro de las opciones

de tratamiento se incluyen los anticolinérgicos los cuales se emplean con el fin de revertir la plasticidad estriatal alterada derivada del desequilibrio a nivel del cuerpo estriado de la acetilcolina y la dopamina. En un ensayo con doble ciego y controlado con placebo el trihexifenidilo demostró una mejoría clínica en el 71% de los pacientes, siendo esta sostenida en el 42% después de 2,4 años de seguimiento (42).

Es importante tener en cuenta que los efectos adversos de estos fármacos son numerosos (boca seca, visión borrosa, retención de orina, estreñimiento, deterioro cognitivo...), menos frecuentes en los jóvenes. En niños se inició un ensayo clínico con el trihexifenidilo el cual se tuvo que suspender en más del 50% de los sujetos por los efectos adversos. (1,42)

Otra opción de tratamiento en algunas distonías es la levodopa, sin embargo esta no es útil en todos los casos. Es el tratamiento de elección en las distonías sensibles a dopa (DYT-GTPCH1; antiguas DYT-5a t DYT-5b). La dosis requerida es menor que en los pacientes con enfermedad de Parkinson; además en las distonías no presentan fluctuaciones motoras ni discinesias. Al igual que los anteriores, la levodopa no carece de efectos secundarios: náuseas, somnolencia, aturdimiento, etc. Los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos también pueden ser útiles en el tratamiento de este tipo de distonías.

Los fármacos antidopaminérgicos como la tetrabenazina, deutetrabenazina y la valbenazina empleados en otros trastornos motores hiperkinéticos pueden ser de utilidad en pacientes con distonía tardía. Los efectos secundarios de estos fármacos (parkinsonismo, depresión, acatisia...) limitan su uso y deben de evitarse en pacientes con depresión. Los fármacos como el haloperidol o la pimozida pueden causar discinesia tardía, por ello no se recomiendan en el tratamiento de las distonías. (1)

En las discinesias paroxísticas cinesigénicas el tratamiento de elección son los anticonvulsivantes ya que la respuesta de los pacientes a estos es excelente. De elección se emplea la carbamazepina, eficaz en la amplia mayoría de los pacientes (78%). En caso de ausencia de eficacia, la fenitoína está aprobada en el tratamiento de esta patología con una eficacia del 50% en distintas series. En función del perfil del paciente y de la presencia de efectos secundarios se puede valorar el uso de otros antiepilépticos: Zonisamida, topiramato, lamotrigina o levetiracetam. Otros tratamientos alternativos son la risperidona, acetazolamida, levodopa, flunarizina y la tetrabenazina. (18,43)

El baclofeno, agonista GABA_B, especialmente mediante infusiones intratecales e intraventriculares ha demostrado en varias series de casos disminuir los movimientos distónicos en pacientes con distonía generalizada combinada, principalmente en aquellos que asocian dolor y espasticidad. En dos series de niños con distonía generalizada refractaria el baclofeno administrado con bomba intraventricular ha

demostrado su beneficio, pero aún se requieren más estudios para recomendarse como tratamiento estándar. (1,3)

Otros fármacos que pueden emplearse de forma auxiliar son las benzodiazepinas, a pesar de que no están aprobadas en ficha técnica para el tratamiento de la distonía. Otros relajantes como la ciclobenzaprina, carisoprodol, metacarbamol, orfenadrina y clorzoxazona pueden tener beneficio clínico en pacientes con distonía generalizada, así como el uso del zolpidem también es efectivo.

Respecto a los tratamientos quirúrgicos, en primer lugar cabe destacar la estimulación cerebral profunda (DBS) que es actualmente la terapia más efectiva en distonías graves medicamente refractarias, reemplazando a las palidotomías y talamotomías realizadas anteriormente. Está aprobado por la FDA y por la EMA para el tratamiento de los cuadros graves de distonía.

Actualmente la diana del DBS es el globo pálido interno. Varios estudios apoyan esta técnica demostrando mejoría clínica en los pacientes, a pesar de que la respuesta de los pacientes con distonía a la estimulación cerebral profunda (DBS) no es tan rápida como en el Parkinson o el temblor esencial. Entre los 3 y 6 meses posteriores a la cirugía el paciente presenta una mejoría clínica que se asocia a una mejoría en la inhibición cortical mediada por el GABA_A. Al mes de la intervención la LTP en la corteza motora está ausente, regresando a niveles normales durante los 3-6 meses siguientes. La reducción de la LTP facilita el aprendizaje de nuevos patrones de actividad más normales. (1,44)

Los principales efectos secundarios del DBS al estimular el globo pálido interno son la disartria, el parkinsonismo con parálisis de la marcha, micrografía y bradicinesia. En relación con el propio dispositivo pueden aparecer infecciones, hematomas o desplazamientos del cable. (1)

En la DYT-TOR1A (DYT-1) la estimulación cerebral profunda sobre el globo pálido de forma bilateral consigue una reducción significativa (50-80%) en los síntomas distónicos, mejorando la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes. Estudios de seguimiento a largo plazo (5-10 años) demuestran que la mejoría clínica es sostenida. Sin embargo, los pacientes con DYT-THAP1 (DYT-6) aunque tienen una respuesta aceptable es peor que en la DYT-TOR1A. En la DYT-ATP1A3 (DYT-12) se ha demostrado la ausencia de eficacia. (1,3,23)

Existen una serie de factores predictores de buena respuesta a DBS como son una menor gravedad de la enfermedad, jóvenes, mutación en TOR1A, enfermedad de corta duración y ausencia de deformidades esqueléticas. Es fundamental una adecuada evaluación preoperatoria de los pacientes en la que se debe valorar la presencia de

comorbilidad psiquiátrica, hipertensión, deterioro cognitivo, otros trastornos neurológicos... (3,45)

La estimulación cerebral profunda también ha demostrado ser eficaz en casos de DYT-KMT2B. Múltiples estudios recogidos en una revisión sistemática y metaanálisis (GPi-DBS for KMT2B-Associated Dystonia: Systematic Review and Meta-Analysis) abalan la elevada eficacia de la estimulación cerebral profunda en pacientes con DYT-KMT2B, siendo especialmente eficaz en hombres y en pacientes con cuadros más graves de distonía. Entre los resultados de este metaanálisis destaca una mediana de mejora tras la implantación del DBS de un 42,7% con una mejoría significativa en los síntomas motores en el 41% de los pacientes. (46)

Por último, cabe mencionar el tratamiento de la tormenta distónica. Se trata de una emergencia médica que requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos y cuyo manejo inicial está basado en el tratamiento de los posibles desencadenantes, así como el uso de fármacos como anticolinérgicos, baclofeno, clonidina o tetrabenazina en monoterapia o combinados y llegando a emplear fármacos como el midazolam, propofol y relajantes musculares no despolarizantes como apoyo. En situaciones extremas podría llegar a emplearse el DBS dirigido al globo pálido interno como terapia de rescate junto con una bomba de baclofeno intratecal. (1)

4. OBJETIVOS.

Los objetivos principales de este trabajo son:

1. Realizar una revisión de las distonías generalizadas ahondando en la fisiopatología de estas.
2. Analizar una serie de casos de la unidad de trastornos del movimiento del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Los objetivos específicos de este trabajo son:

1. Revisión de bibliografía actualizada sobre las distonías generalizadas, concretamente sobre su fisiopatología y bases genéticas.
2. Analizar una serie de casos del HUMV con distonía para evaluar variables epidemiológicas, clínicas y terapéuticas.
 - 2.1. Distribución por sexos de las distonías generalizadas.
 - 2.2. Edad de inicio de los síntomas y diagnóstico.
 - 2.3. Clínica al diagnóstico y evolución.
 - 2.4. Métodos diagnósticos empleados.
 - 2.5. Tratamientos empleados y respuesta a estos.
3. Comparar los datos obtenidos a partir de esta serie con lo descrito en la bibliografía.

5. MATERIALES Y MÉTODOS.

5.1. Materiales.

Los casos analizados en este trabajo son pacientes atendidos en el HUMV, tanto en consulta como en la planta de hospitalización. Mediante el uso de diversas fuentes en este trabajo se incluyen pacientes diagnosticados en la unidad desde 1975 hasta 2022.

Por un lado, se han analizado las historias clínicas electrónicas mediante el visor corporativo recogidas en el archivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre los años 2007 y 2022.

Recogidas entre los años 2007 y 2015 siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades – 9 (CIE-9) se analizan las historias con los siguientes números de codificación: 333.6 “Disonía por torsión genética”, 333.89 “Fragmentos de disonía de torsión – Otros no codificados” y 333.7 “Disonía por torsión adquirida”.

De los años 2016 al 2022 se analizan las historias clínicas con los siguientes códigos registradas siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades – 10 (CIE-10): G24.1 “Disonía idiopática familiar”, G24.9 “Disonía no especificada”, G24.02 “Disonía aguda inducida por fármacos” y G24.8 “Otras disonías”.

Además, se han recopilado para el análisis los pacientes atendidos en consulta por la unidad de trastornos del movimiento que no han requerido hospitalizaciones y por lo tanto no están en el archivo del HUMV. Esta recopilación se ha realizado trabajando conjuntamente con los médicos responsables de la unidad así como mediante la revisión autónoma de ficheros de registro no informatizados que recogen casos desde el año 1975. Las historias de estos pacientes han sido revisadas a través del visor a pesar de que muchas de ellas no estaban informatizadas, dada su antigüedad, y únicamente se dispone de la historia escaneada.

5.2. Métodos.

Mediante la revisión a través del visor corporativo de las historias clínicas recopiladas se han obtenido datos respecto a las siguientes variables:

- Sexo.
- Fecha de nacimiento.

- Edad de inicio de los síntomas.
- Edad al diagnóstico.
- Antecedentes familiares de distonía.
- Patrón de herencia.
- Distribución corporal de la distonía.
- Presencia o ausencia de postura distónica.
- Patrón temporal de la enfermedad.
- Características asociadas.
- Presencia o ausencia de truco sensorial.
- Presencia o ausencia de sobreflujo.
- Pruebas complementarias realizadas.
- Tratamiento médico y respuesta al mismo.
- Estimulación cerebral profunda (DBS) y respuesta a la misma.

6. RESULTADOS.

6.1. Epidemiología.

Tras la revisión de las historias clínicas recogidas un total de 169 pacientes con distonía han sido incluidos en esta serie de casos. Del total de casos analizados 74 son hombres, lo que supone un 43,78% de los casos mientras que las mujeres suponen un 56,21% de los casos con un total de 95 casos registrados.

De los casos recogidos 142 son distonías focales, mientras que 27 son distonías generalizadas. En el caso de las distonías focales se registraron 62 hombres y 80 mujeres, suponiendo un 43,36% del total los hombres y un 56,34% del total las mujeres. En las distonías generalizadas, al igual que en las focales, el número de mujeres afectadas es superior al de hombres. Con una distribución en cuanto al sexo muy similar a las focales, las mujeres con un total de 15 casos de los 27 recogidos suponen el 55,56% de los casos, mientras que los hombres con un total de 12 casos suponen el 44,44% de los casos de distonías generalizadas. (Figura 4)

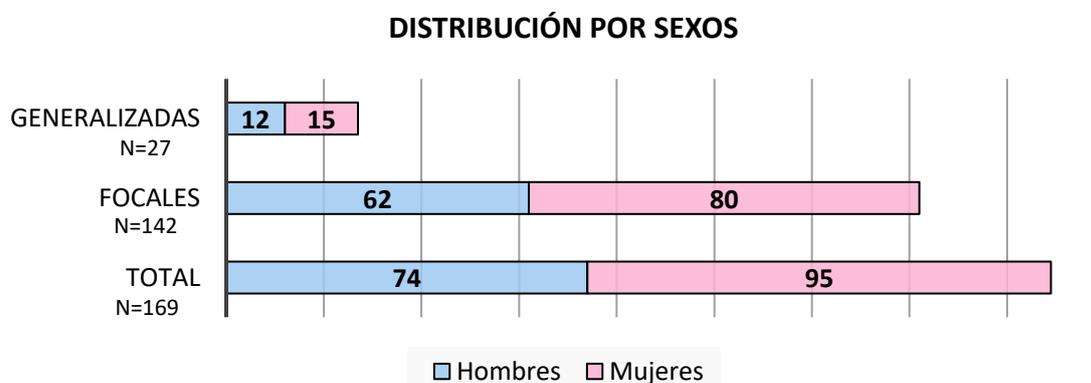


Figura 4. Distribución por sexos de las distonías focales y generalizadas.

En el grupo de las distonías focales lo más frecuente son las distonías secundarias a fármacos con 42 casos que suponen un 29,58% de los casos recogidos de distonías no generalizadas, seguidas en frecuencia por la distonía cervical con 28 casos (19,72%) y por el blefaroespasmó que ocupa el tercer puesto con 22 casos (15,49%). Menos frecuentes son las distonías orofaciales, 12 casos diagnosticados (8,45%), el hemiespasmó facial y el calambre del escribiente de los que se registraron 8 casos de cada uno (5,63%). Además, en la categoría denominada "otras" se incluyen los casos 17 casos de distonías linguales, disfonía espasmódica, etc. que suponen un pequeño porcentaje de las historias revisadas. (Figura 5)

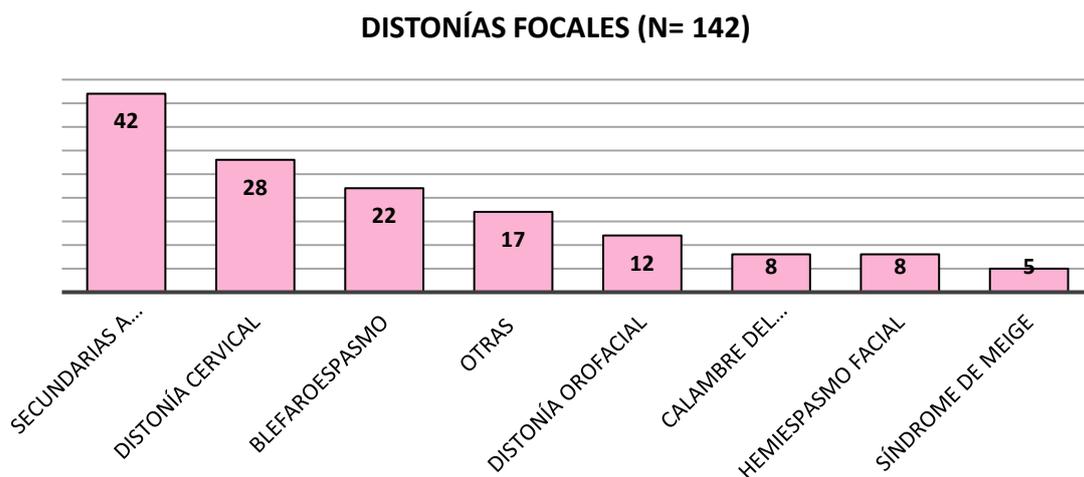


Figura 5. Distribución de casos tipo de distonías focales.

Dentro de las distonías generalizadas en función de su etiología se clasifican en primarias y secundarias. En esta revisión se han recogido un total de 18 casos de distonías generalizadas primarias y 9 casos de distonías generalizadas secundarias que suman un total de 27 casos de distonías generalizadas.

Al igual que en el análisis inicial del total de casos el sexo femenino predomina sobre el masculino con un total de 15 casos lo que supone un 55,56% del total. Únicamente predomina el sexo masculino en las distonías generalizadas de etiología secundaria, 5 casos de un total de 9 lo que supone un 55,56% de los casos. Una vez más las mujeres predominan sobre los hombres en las distonías generalizadas primarias, 11 de los 18 casos recogidos son mujeres (61,11%). (Figura 6)

DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE LAS DISTONÍAS GENERALIZADAS

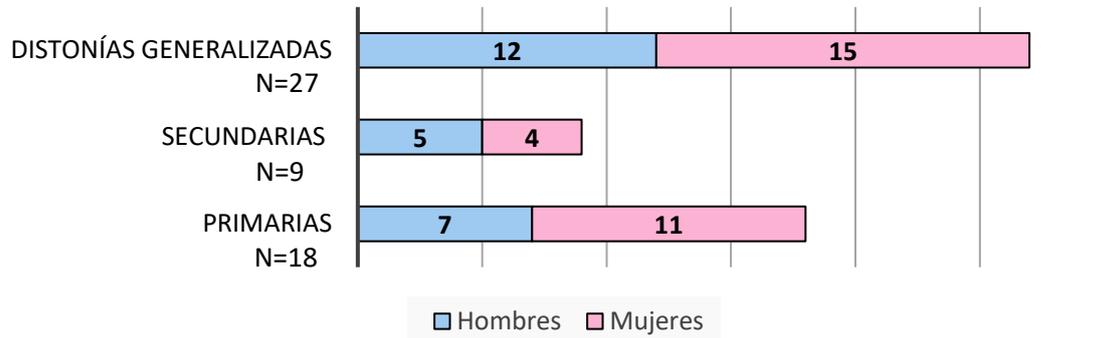


Figura 6. Distribución por sexos de las distonías generalizadas.

Dentro de las distonías generalizadas con respecto a la edad se pueden establecer dos clasificaciones. La primera teniendo en cuenta la edad a la que los pacientes iniciaron los síntomas y la segunda valorando la edad a la que se establece el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

La edad media al inicio de los síntomas de las distonías generalizadas incluyendo primarias y secundarias es de $20,16 \pm 15,73$ años, mientras que la edad al diagnóstico es de $36,7 \pm 18,97$ años. El retraso diagnóstico medio por lo tanto es de $13,8 \pm 13,38$ años.

La edad media al inicio de la sintomatología si tenemos en cuenta sólo las distonías generalizadas primarias es de $23,35 \pm 16,59$ años. La edad media de los pacientes cuando se diagnostica la enfermedad ya sea clínica o genéticamente es de $43,21 \pm 18,61$ años. La media de retraso diagnóstico en esta patología es de $17 \pm 14,25$ años.

En esta serie de casos el diagnóstico más frecuente fue la DYT-TOR1A (DYT-1), de la que se incluyeron un total de 7 casos, en los que se analizaron las mismas variables y se obtuvieron los siguientes resultados: La edad media al inicio de los síntomas es de $35,28 \pm 19,33$ años, la edad media de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad es de $57,6 \pm 12,42$ años y en consecuencia el retraso diagnóstico medio de esta patología es de $11,6 \pm 10,62$ años.

6.2. Diagnóstico.

En el caso de las distonías generalizadas primarias el estudio genético, sumado a la clínica, es fundamental en el diagnóstico. En esta revisión se incluyen pacientes de atendidos en el HUMV desde los años 70 por lo que muchos de ellos no tienen estudio genético realizado.

Las pruebas realizadas para el diagnóstico de los pacientes pueden dividirse en: Pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, pruebas electrofisiológicas y otras. (Tabla 3)

PRUEBAS DE LABORATORIO	PRUEBAS DE IMAGEN
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma <ul style="list-style-type: none"> ○ VSG • Bioquímica <ul style="list-style-type: none"> ○ Cobre en plasma ○ Ceruloplasmina ○ PCR ○ Homocisteína • Pruebas de coagulación • Elemental y sedimento <ul style="list-style-type: none"> ○ Cobre en orina • Proteinograma • Serologías <ul style="list-style-type: none"> ○ VIH ○ VHB, VHC ○ Brucella, hidatidosis • TSH • Vitamina B12 y ácido fólico • Pruebas de autoinmunidad • Marcadores tumorales 	<ul style="list-style-type: none"> • Rx de tórax • TC craneal <ul style="list-style-type: none"> ○ AngioTC • RM cerebral • RM medular
	PRUEBAS NEUROFISIOLOGÍA
	<ul style="list-style-type: none"> • EEG • V-EEG • EMG • PEV • PEAT • PESS
	ESTUDIO GENÉTICO
	OTRAS
	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión oftalmológica • Cariotipo

Tabla 3. Pruebas realizadas a los pacientes con distonías generalizadas en el HUMV. En negrita las más frecuentemente empleadas. RM (resonancia magnética), EEG (electroencefalograma), V-EEG (video electroencefalograma), EMG (electromiograma), PEV (potenciales evocados visuales), PEAT (potenciales evocados auditivos) y PESS (potenciales evocados somatosensoriales).

En la tabla anterior (Tabla 3) se muestran las pruebas diagnósticas realizadas a los pacientes con distonías generalizadas, en negrita las solicitadas con mayor frecuencia debido a su implicación diagnóstica. En el proceso diagnóstico las pruebas realizadas tienen como finalidad descartar causas secundarias de distonía que podrían ser tratables.

En la siguiente tabla (Tabla 4) han incluido las pruebas complementarias realizadas con mayor frecuencia a los pacientes con distonías generalizadas incluidos en este trabajo; se detalla el número de pruebas realizadas desglosadas en pruebas de laboratorio, de imagen y neurofisiológicas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	
Pruebas de laboratorio	84
Estudio metabólico del cobre	13
Serología	12
TSH	21
Proteinograma	10
Pruebas de coagulación	14
Vitaminas B9 y B12	14
Pruebas de imagen	20
Pruebas neurofisiología	17
EEG	9
ENF	8

Tabla 4. Pruebas realizadas a los pacientes con distonías generalizadas recogidos en el estudio.

Se puede observar que las pruebas realizadas con mayor frecuencia son las pruebas de laboratorio y las de imagen. Veintiuno de los 27 pacientes con distonía generalizada fueron sometidos a pruebas de imagen (TC craneal o RM cerebral). Entre las pruebas de laboratorio la más realizada fue la determinación de la TSH, seguida por las pruebas de coagulación, vitaminas B9 y B12 y el estudio del metabolismo del cobre. Con menor frecuencia se realizaron serologías, la más solicitada fue la de lúes, y proteinogramas. En los estudios realizados por los neurofisiólogos destaca el EEG.

El uso de los estudios genéticos no se extiende hasta 2019 en el HUMV por lo que a pesar de que es la prueba *gold standard* en el diagnóstico de las distonías primarias hay pacientes a los que no se les ha realizado el mismo y han sido diagnosticados por criterios meramente clínicos.

Diez de los dieciocho pacientes con distonía generalizada primaria fueron sometidos a un test genético para el diagnóstico, lo que supone un 56% del total de pacientes con distonía generalizada primaria, el 44% restante (8 pacientes) no se sometieron a las pruebas de diagnóstico genético. En los casos en los que se realizó el test genético 8 estudios fueron positivos (80%) y 2 negativos (20%). (Figura 7)

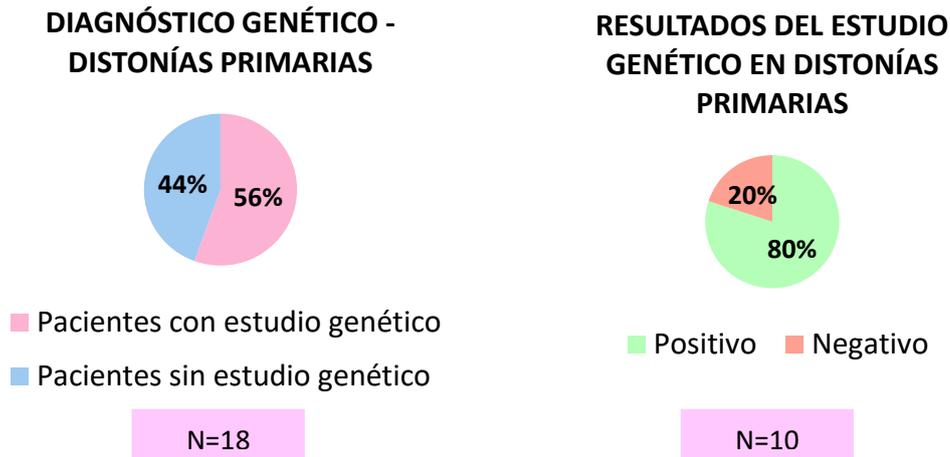


Figura 7. Proporción de pacientes sometidos a test genético y sus resultados.

Como se muestra en la figura 8 la distonía generalizada primaria más diagnosticada es la DYT-TOR1A (7 casos) que supone un 38.9% de los casos, seguida por la DYT-KMT2B (3 casos) y las discinesias cinesigénicas (3 casos). Únicamente se han diagnosticado dos casos de DYT-THAP1 y otros dos casos de DYT-SGCE. El caso que consta como no clasificado se trata de un paciente derivado de otra comunidad autónoma en 1996 del que no existen datos respecto al diagnóstico concreto.

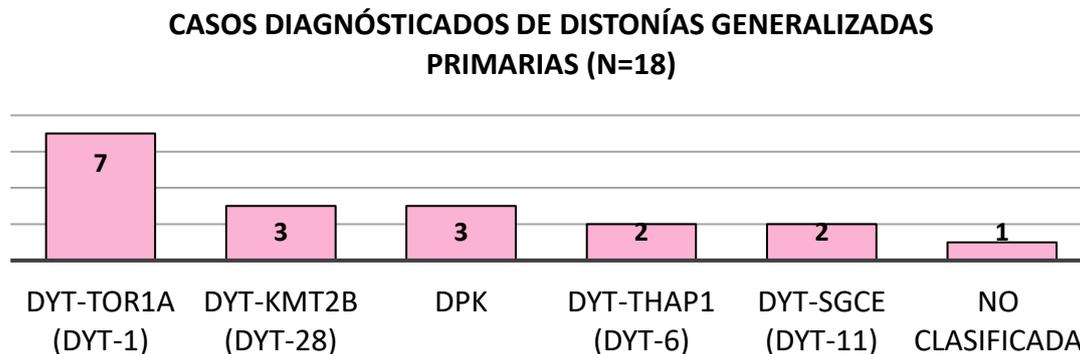


Figura 8. Distribución de los distintos tipos de casos diagnosticados de distonías generalizadas primarias.

La confirmación del diagnóstico mediante estudio genético se ha realizado en 8 de los 18 casos expuestos, lo que supone un 44% del total de distonías generalizadas primarias. De los 8 casos confirmados genéticamente tres se corresponden con discinesias cinesigénicas paroxísticas, otros tres con DYT-KMT2B y otros dos con DYT-THAP1. Diez de las distonías generalizadas primarias fueron diagnosticadas clínicamente: 7 casos de DYT-TOR1A (DYT-1), 2 casos de DYT-SGCE (DYT-11) y una distonía no clasificada. (Figura 9)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO VS GENÉTICO

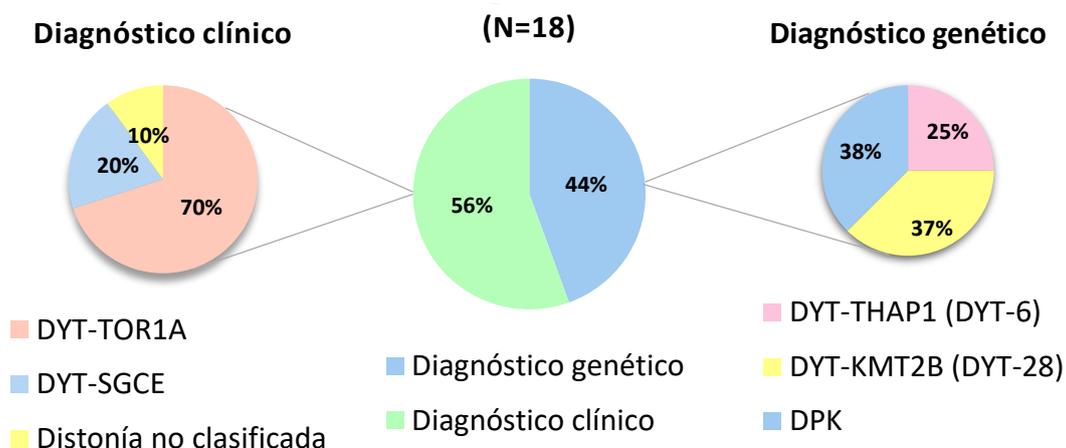


Figura 9. Diagnóstico clínicos vs genético de distonías generalizadas primarias.

En lo referido a los pacientes con diagnóstico genético los diagnosticados de DYT-KMT2B fueron por un lado una madre y su hija, ambas con una clínica superponible, en las que se identifica una variante (c.3735C>G p.Cys1245Trp) en un dominio funcional del gen KMT2B que supone un cambio de tipo missense que predice la sustitución de un aminoácido Cisteína por Triptófano en la posición 1245 de la proteína. Dicha mutación se identifica tras la secuenciación del exoma en 2022, previamente la madre había sido sometida a otros test genéticos con resultado negativo. En la otra paciente diagnosticada de DYT-KMT2B se realizó en 2020 CGH-Array y panel genético de distonías en el que se objetivó mutación probablemente patogénica en gen KMT2B (c.5275C>T).

En los pacientes diagnosticados de DYT-THAP1 las mutaciones identificadas fueron un stop prematuro en codón THAP1 que causa DYT-THAP1 con herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta en uno de los pacientes y en el otro una variante probablemente patogénica c.109delG (p.Glu37ArgfsTer36) en heterocigosis en el exón 2 del gen THAP1, no descrita previamente y que provoca un cambio de pauta de lectura que conlleva la aparición de un codón stop prematuro detectada en un panel multigénico para distonías.

En los pacientes diagnosticados de discinesia cinesigénica paroxística asociada a variante PRRT2 se han identificado dos variantes patogénicas: Variante patogénica c.649dup (p.Arg21/ProfsTer8) en heterocigosis en el exón 2 del gen PRRT2, que se ha reportado en heterocigosis en pacientes con discinesia paroxística, siendo este de herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta. En el otro caso, en el que la paciente presentaba antecedentes familiares de la enfermedad y se identificó la variante c.649dupC en heterocigosis en el gen PRRT2 que provoca el desplazamiento de la pauta de lectura del gen y el truncamiento prematuro de la proteína, la cual ya había sido descrita previamente como patogénica. Se realizó estudio familiar y se identificó en el padre del caso índice la presencia de la variante en heterocigosis confirmándose así el patrón de herencia autosómico dominante.

Por último, en el paciente con discinesia paroxística inducida por ejercicio asociado a déficit de GLUT 1 se realizó un panel de 18 genes de trastornos del movimiento paroxísticos en el que se identificó una variante tipo missense (p.Arg92Trp; c.274C>T) en heterocigosis en el gen SLC2A1, previamente asociada al síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1DS).

6.3. Clínica.

De cara a analizar la clínica de los pacientes se describirán en primer lugar las manifestaciones clínicas principales de los pacientes con diagnóstico genético de distonías generalizadas primarias y posteriormente la de los pacientes con distonías generalizadas primarias que carecen de diagnóstico genético.

6.3.1. Distonías generalizadas primarias genéticamente diagnosticadas.

6.3.1.1. DYT-KMT2B (DYT-28).

Mediante test genéticos se han confirmado 3 casos de DYT-KMT2B (DYT-28).

En primer lugar destacar dos casos de dos mujeres, madre e hija, diagnosticadas ambas de DYT-KMT2B. La hija inicia con clínica de distonía a los 31 años, tras el parto eutócico con epidural de su primer hijo. Inicialmente se manifiesta como debilidad en la pierna izquierda sin alteraciones sensitivas ni autonómicas asociadas. La paciente refiere tener la voz temblorosa desde al menos 10 años antes. En la exploración física se aprecia el temblor en la voz referido por la paciente, asimetría en la fuerza con leve amiotrofia del músculo tibial anterior izquierdo respecto al derecho, el resto de musculatura normal y reflejos plantares flexores. Las pruebas complementarias realizadas en este momento fueron normales a excepción de la resonancia magnética de columna en la que se aprecia una mínima protrusión discal T11-T12 y signos de degeneración-deseccación discal L5-S1 con protrusión discal que comprime la raíz S1 derecha y contacta con la raíz S1 izquierda lo cual podría justificar la clínica de la paciente. En revisiones sucesivas se solicita resonancia magnética cerebral en la que se identifica, como hallazgo aparentemente casual, una malformación de Arnold Chiari tipo I. A los 36 años, en 2013, tras dar a luz a su segundo hijo se suma distonía laríngea que provoca una disfonía espasmódica. Actualmente la paciente tiene una distonía grave con lenguaje ininteligible, así como distonía en miembro inferior izquierdo que se manifiesta durante la marcha con postura distónica, estepaje y tendencia a tropiezos, sin desarrollo de distonía a otros niveles.

El cuadro de la madre de la paciente anterior se inicia a los 22 años aproximadamente y durante años fue calificado como un síndrome distónico y piramidal esporádico e idiopático. Inicialmente presentó afectación laríngea y facial que

posteriormente progresó afectando a la extremidad superior derecha y más tarde a la extremidad inferior izquierda con interferencia notable en la deambulaci3n.

El caso restante de DYT-KMT2B es una paciente con que padece de nacimiento un s3ndrome polimalformativo que cursa con paladar ojival, estrabismo cong3nito (intervenido quir3rgicamente), microcefalia, microftalmus, sindactilia en segundo y tercer dedo de ambos pies, pie cavo-varo derecho (intervenido quir3rgicamente), prognatismo maxilar, micrognatia y macroglosia. A los 5 a3os desarrolla una disartria progresiva a la que se suma en 2015 una diston3a de acci3n inicialmente focal y segmentaria cervical con afectaci3n especialmente de la extremidad superior izquierda que m3s recientemente se generaliz3 asociando un componente de diston3a oromandibular, s3ntoma m3s invalidante para la paciente. En 2022 comienza a presentar diston3a en extremidad superior derecha lo que lleva a plantear cirug3a de estimulaci3n cerebral profunda en ambos globos p3lidos que se lleva a cabo en mayo del mismo a3o.

6.3.1.2. DYT-THAP1 (DYT-6).

En esta serie de casos se han identificado dos pacientes con DYT-THAP1 (DYT-6) confirmados gen3ticamente.

Con respecto a los pacientes diagnosticados de DYT-THAP1 el primero es un var3n que comienza con el cuadro a los 8 a3os en extremidad inferior izquierda y mano izquierda, posteriormente desarrolla diston3a cervical. Actualmente, con 37 a3os, en la exploraci3n f3sica se aprecian movimientos dist3nicos en extremidad inferior izquierda y superior derecha durante la marcha adem3s de laterocollis y tort3colis m3vil derecha con el hombro izquierdo descendido. El paciente est3 estable y con una respuesta satisfactoria al tratamiento con inyecciones de toxina botul3nica en esternocleidomastoideo izquierdo, esplenio y trapecio derechos que le permite llevar una vida normal con escasa limitaci3n por la diston3a.

El otro caso diagnosticado en el HUMV de DYT-THAP1 es un var3n de 25 a3os con S3ndrome de Down que inici3 con cl3nica de diston3a a los 17 a3os. Inicialmente presenta alteraci3n de la marcha por diston3a bilateral en miembros inferiores con contracci3n dist3nica de los aductores, extensor plantar del pie y extensi3n del muslo condicionando una marcha ``en tijera`` acompa3ada de piramidalismo generalizado en la exploraci3n. La actitud dist3nica de las piernas desaparece en reposo. Durante su seguimiento en consulta de Neurolog3a ha presentado una progresi3n de los s3ntomas, con una alteraci3n cada vez m3s marcada de la marcha y llegando a precisar un andador para caminar distancias cortas con mucha dificultad por la diston3a en las piernas. Ha presentado una generalizaci3n de la diston3a, con afectaci3n tambi3n de los miembros superiores, predominantemente derecha que conlleva dificultad para realizar tareas con la mano derecha como manejar los cubiertos. En la 3ltima consulta el paciente ya no puede caminar sin apoyo por el agravamiento en la hiperextensi3n de la rodilla y flexi3n

plantar del pie. En este caso se planteó la cirugía (DBS) pero se desestimó por la situación basal del paciente.

6.3.1.3. Discinesias cinesigénicas paroxísticas.

Finalmente exponer la clínica de los pacientes con discinesias cinesigénicas recogidos en este estudio que son tres, dos pacientes con discinesia paroxística cinesigénica asociada a una variante en PRRT2 y uno con discinesia paroxística inducida por ejercicio asociado a déficit de GLUT 1 debido a una mutación en el gen SLC2A1.

El primer caso de discinesia cinesigénica paroxística asociada a variante PRRT2 es un varón que como antecedentes personales cabe destacar la presencia de convulsiones febriles entre los 15 meses y los 5 años, en seguimiento por neuropediatría por la presencia de tics fonatorios y TOC valorado en la unidad de salud mental. En 2020, a los 17 años inicia movimientos distónicos breves (5-10 segundos) en brazo y pierna izquierdos, sin dolor, desencadenados por el inicio del movimiento (por ejemplo al levantarse rápidamente desde una silla o al iniciar la marcha). Los movimientos siguen siempre el mismo patrón con rotación interna del hombro, flexión del codo y paso del brazo por detrás de la espalda junto con rigidez de la pierna asociado a hiperreflexia con reflejo cutáneo plantar flexor bilateral en la exploración física. Tras el diagnóstico y el inicio del tratamiento con carbamazepina el paciente no ha presentado nuevos episodios de distonía.

El otro caso con el mismo diagnóstico es una mujer con antecedentes de epilepsia mioclónica benigna del lactante que se trató con ácido valproico desde los 8 meses hasta los 2 años. Como antecedentes familiares destacar que su padre fue diagnosticado de discinesia paroxística cinesigénica y el abuelo paterno de epilepsia en la juventud. A los 13 años comienza con movimientos involuntarios de extremidades uni o bilaterales de forma repentina, sin desencadenante previo referido. Los episodios son de corta duración (menos de un minuto) sin alteración del nivel de conciencia, ni dolor ni otra sintomatología asociada. La paciente, actualmente con 16 años, tiene un control óptimo de su enfermedad gracias al tratamiento con carbamazepina.

Por último comentar el caso de un paciente con discinesia paroxística inducida por ejercicio asociado a déficit de GLUT 1 (mutación en SLC2A1). Se trata de una mujer, como antecedentes personales cabe destacar el diagnóstico de epilepsia generalizada a los 4 años tras traumatismo craneoencefálico, actualmente sin tratamiento y sin crisis. La paciente refiere alteración de la marcha desde la infancia con componente espástico, agudizada en los últimos meses antes de la consulta, con mayor dificultad para caminar largas distancias debido a episodios de debilidad y torpeza distal en las extremidades que le obligan a detener la marcha y tras el reposo ceden. Los episodios no se acompañan de dolor ni clínica sensitiva. Únicamente en tratamiento con acetazolamida por migraña.

6.3.2. Distonías generalizadas primarias sin diagnóstico genético.

6.3.2.1. DYT-TOR1A (DYT-1)

En lo que se refiere a las distonías generalizadas primarias sin diagnóstico genético en primer lugar describir la clínica de los pacientes con DYT-TOR1A (DYT-1). El primer paciente de los siete descritos en esta serie comienza a los 47 años con tortícolis cervical y movimientos distónicos en miembro superior derecho, además de un temblor intencional en la misma extremidad. Tras someterse a una palidotomía (1968) la clínica mejora, pero en 2004 el paciente empeora presentando distonía de torsión en tronco con afectación en miembros inferiores que condiciona una marcha festinante.

El segundo paciente registrado desarrolla a los 52 años una tortícolis espasmódica izquierda y distonía orofacial con afectación del tronco y miembro inferior izquierdo que condicionaba una marcha dificultosa y distónica. El tercer paciente de la serie a los 45 años también comienza con tortícolis espasmódica izquierda, cinco años después desarrolla contractura del masetero del mismo lado y medio año después blefaroespasma a lo que se suma progresivamente una afectación de las cuatro extremidades.

El cuarto paciente comienza con la clínica mucho antes que los anteriores, con 17 años empieza a presentar contracciones involuntarias y rítmicas en el miembro superior izquierdo en abducción-aducción y elevación, con depresión del hombro del mismo lado. A esta clínica se suma a los pocos días la contracción tónica de cabeza y cuello hacia atrás y hacia la izquierda, adquiriendo una postura no corregible voluntariamente. El cuadro del paciente evoluciona hasta una distonía generalizada con marcha dificultosa por afectación importante del miembro inferior derecho que produce pseudoestepaje.

El quinto paciente recogido con DYT-TOR1A presenta un laterocollis izquierdo con retropulsión de tronco y postura distónica distal en hemicuerpo izquierdo, tanto en brazo como en pierna, que se acentúa con los movimientos voluntarios. Además, presenta distonía lingual que produce disartria. La clínica comienza en el periodo neonatal tras un cuadro febril asociado a crisis parciales, con los años la evolución del cuadro ha producido en este paciente una situación de dependencia completa para las actividades básicas de la vida diaria debido a una actitud distónica en las cuatro extremidades, aunque de predominio derecho, y a nivel axial.

El penúltimo de los casos descritos comienza a los 39 años con tortícolis izquierda para después desarrollar afectación del tronco con rotación izquierda y del miembro superior izquierdo con el cuarto y quinto dedo en hiperextensión en la articulación metacarpofalángica y flexión de las interfalángicas proximales. El séptimo y último paciente a los 47 años comienza con movimientos anormales en cuello y hombros que provocan el desvío de la cabeza hacia la derecha, en la exploración física se objetiva una

distonía cervical en laterocollis derecho que se manifiesta fundamentalmente como un temblor distónico, sin presentar una postura distónica fija, asociado además a inquietud motora y movimientos de características coreicas en hombros.

6.3.2.2. DYT-SGCE (DYT-11)

Respecto a los dos casos de DYT-SGCE (DYT-11) en primer lugar una paciente que a los 12 años comienza con mioclonías en ambas manos en reposo junto con una actitud distónica en extensión que aparece al elevar ambos brazos y flexión del codo del miembro superior derecho. En los miembros inferiores también presenta mioclonías junto con distonía en extensión en pierna izquierda y adversión del mismo pie. La paciente permaneció estable durante años con el tratamiento farmacológico. Desde hace unos años el temblor de las manos ha empeorado y en la exploración se objetivan mioclonías posturales y de acción, con marcada impersistencia motora en las cuatro extremidades. Además, con la concentración se observa tendencia al retrocollis y movimientos involuntarios bucales de tipo discinético. Marcha posible sin apoyo, presenta tendencia a la hiperextensión de ambas piernas, especialmente de la izquierda. Durante la marcha presenta una tendencia a la hiperextensión de tronco y cabeza y a la flexión de los brazos, con cierto componente hipercinético de tipo coreico en el miembro superior izquierdo.

El otro paciente con este diagnóstico inicia la clínica en la infancia (7 años) como movimientos involuntarios en miembro superior derecho, postura distónica en extensión en la misma extremidad y al poco tiempo se suma tortícolis izquierda. Ya en la edad adulta la paciente presenta una marcha normal, aunque se objetivan mioclónicas en miembro superior derecho y ocasionalmente al izquierdo junto con una posición distónica brusca cada pocos segundos con extensión del codo y pronación de la mano derecha, además de una postura distónica cervical casi continua con giro hacia la izquierda, elevación del hombro derecho y temblor cefálico.

6.3.2.3. Distonía no clasificada

Finalmente, en esta serie se recoge un caso de distonía generalizada primaria no clasificada. Se trata de un paciente derivado al HUMV en el año 96 con diagnóstico de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y distonía generalizada autosómica dominante que se manifiesta como una postura de extensión en ambos miembros inferiores y dedos en garra que aumenta con la bipedestación prolongada y la deambulación.

6.4. Tratamiento.

En el 100% de los casos de distonías generalizadas se emplearon tratamientos farmacológicos. Fueron 8 los pacientes que recibieron tratamiento con benzodiacepinas, 6 con levodopa, 5 con anticolinérgicos y 3 con carbamazepina, dos de

los cuales son los pacientes diagnosticados de discinesia paroxística cinesigénica con mutación en gen PRRT2. En estos dos últimos casos la respuesta al tratamiento ha sido excelente y los pacientes tienen un control adecuado de la clínica de distonía. Además, la bomba de baclofeno se ha empleado en tres de los casos de distonías generalizadas.

Catorce pacientes con distonía generalizada han recibido tratamiento con toxina botulínica, lo que supone un 51,85% de los pacientes con esta enfermedad. La indicación principal de la toxina en los pacientes con distonía generalizada es como tratamiento sintomático de la distonía cervical por lo tanto los músculos más frecuentemente tratados son el esternocleidomastoideo, trapecio y esplenio.

Finalmente en lo que se refiere a los tratamientos quirúrgicos un total de 8 pacientes (29,63%) han sido intervenidos, de ellos 3 para la colocación de un estimulador cerebral profundo. Las dianas de los DBS han sido el núcleo ventral intermedio del tálamo (bilateral) en uno de los casos y en los dos restantes se colocó en los globos pálidos.

Entre los casos recogidos sometidos a cirugías se encuentran pacientes a los que se les han realizado intervenciones que en la actualidad están en desuso. En 1968 un paciente con DYT-1 (sin diagnóstico genético) fue derivado al Hospital Puerta de Hierro para la realización de un talamotomía bilateral y sección del nervio espinal, esta última como tratamiento de la tortícolis espasmódica, lo cual mejoró temporalmente la clínica del paciente.

Otro de los pacientes revisados fue sometido en 1976 a la lesión del núcleo talámico y posteriormente en 1978 a la lesión capsular sensorial izquierda, mejorando ambas intervenciones la clínica del paciente.

También en la década de los 70 se somete a un paciente con diagnóstico clínico de DYT-1 a una sección del nervio espinal derecho (1973) seguida por un laminectomía C2-C5 y rizotomía al año siguiente. En 1975 se realizó talamotomía con gran mejoría, prácticamente desaparecieron los síntomas distónicos del paciente. En 1976 se realiza sección del nervio espinal izquierdo llevando a un empeoramiento clínico general.

Se recogieron otros dos casos de tratamiento quirúrgico de la tortícolis espasmódica, uno en 1974 con sección del nervio espinal derecho y otro paciente al que se le realizó una sección del esternocleidomastoideo derecho.

De los tres casos tratados con DBS el caso registrado más antiguo es del año 2001. Se trata de una paciente de 29 años con un síndrome de temblor distónico de posible origen connatal que fue derivado a la Unidad de Cirugía de Trastornos del Movimiento

del hospital Central de Asturias ese mismo año para la colocación del dispositivo (DBS VIM). La mejoría fue escasa (entorno al 20%, debida a la lesión del electrodo) por lo que en 2010 se retiró el dispositivo.

El segundo caso registrado se trata de un varón de 38 años con un síndrome distónico de etiología no aclarada portador de estimulador cerebral profundo en los globos pálidos que derivan al HUMV desde el Hospital de Burgos. El paciente fue intervenido en la Clínica Universitaria de Navarra en febrero del año 2015 y reintervenido en octubre de este mismo año para recambio de batería y catéter derecho por infección. El paciente es remitido en junio de 2016 para ser valorado conjuntamente por neurología y neurocirugía del HUMV. A su llegada al hospital está en tratamiento antibiótico crónico profiláctico por las numerosas infecciones previas relacionadas con el dispositivo. Durante el ingreso se realizó una exploración exhaustiva, pruebas de imagen y laboratorio, se infiltró toxina botulínica para control de la distonía y se decidió apagar y retirar el estimulador del GPi derecho en julio de 2016. En noviembre de este mismo año se coloca de nuevo el electrodo de estimulación cerebral profunda en el lado derecho tras tres meses con tratamiento amoxicilina-clavulánico con una buena respuesta clínica por parte del paciente.

El tercer caso registrado en tratamiento con DBS se trata de una paciente diagnosticada a los 23 años de DYT-KMT2B. Fue intervenida en el HUMV en mayo del 2022, a los 26 años, para la colocación de un dispositivo de estimulación profunda en ambos núcleos pálidos. La intervención y el postoperatorio transcurren sin problemas. Sin embargo, la paciente no presentó mejoría con la intervención, incluso empeorando especialmente la distonía oromandibular y en extremidad superior derecha. Ante la ausencia de mejoría y la necesidad de infiltraciones con toxina se decide apagar el DBS. La paciente tras apagar el dispositivo persiste con la misma clínica.

7. DISCUSIÓN

En este apartado se compararán los resultados del estudio de nuestra serie de casos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con los resultados de los estudios revisados para la realización de este trabajo.

Entre los años 1975 y 2022 han sido diagnosticados en el HUMV un total de 27 casos de distonías generalizadas, tanto primarias como secundarias, por lo que la prevalencia de este tipo de enfermedades en nuestra población es muy baja, similar a la referida en la bibliografía en series de pacientes estadounidenses (3,4 casos/100.000 habitantes) (1,24). La tendencia al diagnóstico genético de estas entidades es creciente en los últimos años a raíz de implementar las técnicas de biología molecular en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla a partir del año 2019.

La literatura consultada estima que la frecuencia de distonías en mujeres es superior a la de los hombres, en algunos casos se estima incluso que podría llegar a ser el doble (23). En nuestra serie las mujeres diagnosticadas de distonías generalizadas primarias suponen un 55,56% del total por lo que nuestra serie sigue la tendencia descrita en las publicaciones revisadas.

A nivel mundial la distonía generalizada primaria más frecuentes es la DYT-TOR1A (DYT-1) (10). En nuestra serie de casos también es la forma más frecuentemente diagnosticada a pesar de que ninguno de los pacientes recogidos tiene un estudio genético que confirme el diagnóstico, siendo esta una de las limitaciones del estudio que posteriormente se comentarán. Clínicamente la DYT-TOR1A suele manifestarse en la infancia, comenzando en extremidades inferiores para posteriormente generalizarse hasta en un 70% de los casos, sin llegar a afectar al cuello y cara en la amplia mayoría de los casos (23). Las manifestaciones clínicas de los pacientes con DYT-TOR1A recogidos en esta serie no concuerdan con las descritas en la bibliografía ya que en todos los casos existe afectación del cuello y en muchos afectación facial. En todos los casos existe afectación de los miembros inferiores, pero no en las fases iniciales de la enfermedad como es típico en este tipo de distonías.

Clínicamente se han diagnosticado también dos casos de DYT-SGCE (DYT-11). Las manifestaciones clínicas típicas de esta enfermedad referidas en la literatura son las mioclonías de inicio en la infancia o en la juventud en manos, brazos o tronco a lo que se suman distonías focales o segmentarias y manifestaciones no motoras predominantemente psiquiátricas (14,39). Los pacientes recogidos en esta serie comienzan con la clínica de DYT-SGCE a los 7 y 12 años presentándose mioclonías y distonía en manos y brazos, lo cual concuerda perfectamente con lo descrito en la bibliografía revisada.

El segundo tipo más frecuente de distonía generalizada según lo descrito en la literatura sería la DYT-THAP1; en nuestra serie únicamente se han identificado dos casos, en este caso sí confirmados genéticamente. En nuestra población, por tanto, este tipo de distonía está infrarrepresentada respecto a los datos de la población general. (12). Respecto a las manifestaciones clínicas, estos dos pacientes con DYT-THAP1 comenzaron con clínica a edades tempranas (8 y 17 años), edad de inicio concordante con la recogida en publicaciones recientes para el debut de este subtipo de distonía. La distonía afecta inicialmente en las extremidades inferiores en ambos casos asociando simultánea o posteriormente distonía en miembros superiores y tortícolis en uno de los pacientes. La afectación de las extremidades inferiores en esta enfermedad no es lo más frecuente de acuerdo con la bibliografía, sin embargo sí lo son la afectación de miembros superiores y cuello que aparecen en nuestro pacientes. (1,12)

Cabe resaltar el diagnóstico de 3 casos de DYT-KMT2B en nuestro centro, ya que este tipo de distonía tiene una prevalencia desconocida debido a su baja incidencia con tan solo 39 casos diagnosticados en 16 familias a nivel mundial en el año 2021. Este

hallazgo podría explicarse por el aumento reciente de diagnósticos gracias a las pruebas moleculares que permiten un diagnóstico genético y la falta de actualización de la bibliografía al respecto (26). Respecto a las manifestaciones clínicas de este subtipo de distonía dos de los tres casos diagnosticados en nuestro hospital presentan una clínica parecida. Estas pacientes, madre e hija, presentan un cuadro muy similar con afectación laríngea que se manifiesta como una distonía espasmódica y afectación en miembros inferiores en los dos casos iniciándose la clínica en el caso de la madre a los 22 años y en la hija a los 31 años, después de su primer parto; además la paciente de mayor edad tiene afectación de miembros superiores. El tercer caso diagnosticado de DYT-KMT2B es una mujer con un síndrome polimalformativo que se inicia en la infancia como una disartria progresiva que más tarde asocia distonía cervical, en miembros superiores y oromandibular. Los tres cuadros clínicos descritos en los pacientes de la serie concuerdan con lo descrito en la literatura en la que se define a la enfermedad como un cuadro de afectación predominantemente bulbar con afectación por tanto de la musculatura bulbar y orofacial. Además, también se describe la asociación de esta patología con frecuencia a malformaciones como las que presenta la tercera paciente. (26)

Respecto a las discinesias cinesigénicas paroxísticas la prevalencia estimada en la literatura (1/150000) concuerda con los casos diagnosticados en esta serie pues se han identificado 3 casos en Cantabria que tiene alrededor de 580.000 mil habitantes (27). Estos 3 casos, diagnosticados en nuestro centro entre 2019 y 2022, fueron confirmados genéticamente. Según lo referido en la bibliografía las discinesias cinesigénicas paroxísticas representan el trastorno del movimiento paroxístico de carácter hereditario más común (16). En nuestra serie de casos este carácter hereditario está reflejado a través del caso de una paciente con discinesia cinesigénica paroxística asociada a variante PRRT2 con antecedentes familiares paternos de este trastorno. El padre del caso índice, quien había sido diagnosticado de distonía en la juventud, fue sometido a un estudio genético que resultó positivo para la misma mutación que su hija.

Respecto a las manifestaciones clínicas de las discinesias cinesigénicas los dos casos asociadas a la variante PRRT2 descritas en este trabajo se ajustan a lo descrito por la bibliografía ya que en ambos casos la clínica se inicia en la adolescencia (13 y 17 años) como episodios de movimientos involuntarios de corta duración, no dolorosos y con preservación de la conciencia. (18)

La tercera paciente con discinesia cinesigénica asociada al ejercicio por déficit de GLUT-1 presenta una mutación en SLC1A2 (variante missense) que se describe en la bibliografía como una mutación asociada a fenotipos leves de la enfermedad (41). Esto es concordante con la clínica de nuestra paciente, ya que presenta únicamente aparición de debilidad y torpeza distal en extremidades inferiores tras caminar largas distancias.

En este trabajo se recogen las pruebas complementarias a las que han sido sometidos los pacientes con diagnóstico de distonía generalizada primaria. A pesar de que la bibliografía hace referencia a la necesidad de realizar unas determinadas pruebas complementarias tanto de laboratorio como de imagen para descartar causas secundarias de distonía, en nuestra serie de casos no todos los pacientes han sido sometidos a estas (1). Esta situación podría deberse a que algunos de los casos recogidos son muy antiguos y pueden no haberse realizado las pruebas o que estas no quedasen recogidas en la historia del paciente una vez digitalizada.

En lo que se refiere a la clínica muchos de los ítems que este trabajo pretendía recoger no han podido ser recabados debido a las limitaciones que posteriormente se comentarán.

Al analizar en nuestra serie de casos los tratamientos utilizados para estos pacientes con distonías generalizadas primarias queda patente la gran utilidad de la toxina botulínica así como la del amplio arsenal farmacológico empleado destacando los anticolinérgicos, levodopa y las benzodiazepinas. En nuestra serie de casos ninguno de los pacientes respondió al tratamiento con levodopa lo cual concuerda con la ausencia de sospecha clínica o casos confirmados de DYT-5a o DYT-5b que son las distonías sensibles a levodopa (8).

Como era esperable, los dos casos de discinesias cinesigénicas paroxísticas asociadas a variante PRRT2 tuvieron una respuesta excelente a la carbamazepina. En los dos casos se produjo una remisión de los síntomas casi completa. En las publicaciones consultadas la tasa de respuesta a este tratamiento también era muy alta (78%). (43)

La literatura recoge que la DYT-TOR1A (DYT-1) es la distonía que mejor responde a DBS, obteniéndose también resultados aceptables en pacientes con DYT-THAP1 (DYT-6) (3,23). Sin embargo, en nuestra serie ninguno de los siete casos de DYT-TOR1A diagnosticados clínicamente ni ninguno de los dos casos de DYT-THAP1 genéticamente diagnosticados han sido intervenidos por lo que no se puede valorar la eficacia de este tratamiento en nuestros pacientes. Recientemente se ha descrito una buena respuesta al tratamiento con DBS en un elevado porcentaje de pacientes con DYT-KMT2B (46). El único caso intervenido en el HUMV es una mujer con DYT-KMT2B cuya respuesta a la cirugía no ha sido la esperada, presentando incluso un empeoramiento de su situación basal tras la misma.

Para finalizar comentaremos las limitaciones encontradas a la hora de realizar nuestro trabajo. La limitación más importante es el carácter retrospectivo del estudio ya que la revisión de las historias clínicas en muchas ocasiones no permitía obtener información acerca de todas las variables inicialmente planteados en el apartado de métodos. Al carácter retrospectivo del estudio se suma la ausencia de informatización de las historias clínicas previas al año 2016 las cuales pese a ser accesibles mediante el

visor en ocasiones no aportan toda la información necesaria ya que la comprensión de la información está limitada por la caligrafía de los autores de estas. Finalmente, destacar que el estudio genético solo se ha realizado en 10 de los 18 pacientes con distonía generalizada por lo que muchos de los pacientes no tienen el diagnóstico genético (*gold standard*) debido a la ausencia de la implementación de este tipo de pruebas en el HUMV previo al año 2019.

8. CONCLUSIONES

- Las distonías focales son mucho más frecuentes que las distonías generalizadas. Se han identificado un total de 142 casos de distonías focales y 27 casos de distonía generalizada en el HUMV desde 1975.
- Las distonías generalizadas primarias son menos frecuentes que las distonías generalizadas secundarias. En nuestra serie se han identificado 18 distonías generalizadas primarias y 9 secundarias.
- La edad media de los pacientes con distonías generalizadas al inicio de los síntomas es de 20,16 años y la edad media al diagnóstico es de 23,35 años. En el caso de las distonías generalizadas primarias la edad media al inicio de la sintomatología es de $23,35 \pm 16,59$ años, mientras que la edad media al diagnóstico es de $43,21 \pm 18,61$ años.
- Las pruebas complementarias son fundamentales para descartar causas secundarias. Se emplean pruebas de laboratorio, imagen y de neurofisiología.
- Las pruebas de biología molecular sirven para determinar genéticamente el subtipo de distonía.
- La implementación de los métodos de biología molecular ha permitido establecer un diagnóstico de certeza en ocho casos de distonías generalizadas de un total de 18 de esta serie.
- Se han diagnosticado genéticamente tres casos de DYT-KMT2B, tres de discinesia cinesigénica paroxística y dos de DYT-THAP1.
- Existe un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de las distonías generalizadas que incluye tratamientos médicos con terapias farmacológicas como anticolinérgicos, benzodiacepinas y levodopa (en los casos de distonías dopa sensibles) y terapias con toxina botulínica así como tratamiento quirúrgico.
- El tratamiento quirúrgico actualmente es una opción en estas patologías siendo el principal método la estimulación cerebral profunda (DBS) sobre los globos pálidos.
- Los pacientes que mejor responden a DBS son los diagnosticados de DYT-TOR1A (DYT-1) y DYT-THAP1 (DYT-6), aunque recientemente se ha descrito que la DYT-KMT2B (DYT-28) también tiene una respuesta muy positiva.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Dec 1;4(1).
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. Vol. 28, *Movement Disorders*. 2013. p. 863–73.
3. Ospina García N, Cervantes Arriaga A, Rodríguez Violante M. Dystonia: Etiology, phenomenology, classification and treatment. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2018 Jul;
4. Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. Vol. 128, *Journal of Neural Transmission*. Springer; 2021. p. 395–404.
5. Bressman SB, Sabatti ; C, Raymond ; D, De Leon ; D, Klein ; C, Kramer ; P L, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. 2000.
6. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison. *Principios de medicina interna*. 19th ed. Vol. 2. Mc Graw Hill Education; 2016. 2618–2621 p.
7. Zarranz JJ. *Neurología*. Elsevier; 2018. 52–57 p.
8. Lohmann K, Klein C. Update on the Genetics of Dystonia. Vol. 17, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
9. Pedrero-Escalas MF, García-López I, Santiago-Pérez S, Vivancos F, Gavilán J. Experiencia clínica en pacientes con síndrome de Meige primario y disfonía espasmódica. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2019 Jan;70(1):1–5.
10. ORPHANET. Orphanet: Distonia idiopática DYT1 [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 11]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=3643&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=256&Malattia\(e\)/%20gruppo%20di%20malattie=Distonia-idiopatica-DYT1&title=Distonia-idiopatica-DYT1&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=3643&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=256&Malattia(e)/%20gruppo%20di%20malattie=Distonia-idiopatica-DYT1&title=Distonia-idiopatica-DYT1&search=Disease_Search_Simple)
11. ORPHANET. Distonía dopa-sensible autosómica dominante [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 11]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=13825&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=128230&Disease_Disease_Search_diseaseType=OMIM&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Diston-a-dopa-sensible-autos-mica-dominante&title=Diston%EDa%20dopa-sensible%20autos%F3mica%20dominante&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=13825&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=128230&Disease_Disease_Search_diseaseType=OMIM&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Diston-a-dopa-sensible-autos-mica-dominante&title=Diston%EDa%20dopa-sensible%20autos%F3mica%20dominante&search=Disease_Search_Simple)
12. ORPHANET. Distonía primaria tipo DYT6 [Internet]. [cited 2022 Dec 11]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=13823&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DYT6&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Diston-a-primaria-tipo-DYT6&title=Diston%EDa%20primaria%20tipo%20DYT6&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=13823&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DYT6&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Diston-a-primaria-tipo-DYT6&title=Diston%EDa%20primaria%20tipo%20DYT6&search=Disease_Search_Simple)

13. ORPHANET. Disonía-parkinsonismo de inicio rápido [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 11]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11017&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=128235&Disease_Disease_Search_diseaseType=OMIM&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Distonía-parkinsonismo-de-inicio-rápido&title=Distonía-parkinsonismo%20de%20inicio%20rápido&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11017&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=128235&Disease_Disease_Search_diseaseType=OMIM&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Distonía-parkinsonismo-de-inicio-rápido&title=Distonía-parkinsonismo%20de%20inicio%20rápido&search=Disease_Search_Simple)
14. ORPHANET. Síndrome de distonía-mioclonía [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 11]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10437&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DYT11&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Síndrome-de-distonía-mioclonía&title=Síndrome%20de%20distonía-mioclonía&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10437&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DYT11&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Síndrome-de-distonía-mioclonía&title=Síndrome%20de%20distonía-mioclonía&search=Disease_Search_Simple)
15. Zech M, Boesch S, Maier EM, Borggraefe I, Vill K, Laccone F, et al. Haploinsufficiency of KMT2B, Encoding the Lysine-Specific Histone Methyltransferase 2B, Results in Early-Onset Generalized Dystonia. *The American Journal of Human Genetics*. 2016 Dec;99(6):1377–87.
16. Tan GH, Liu YY, Wang L, Li K, Zhang ZQ, Li HF, et al. PRRT2 deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum. *Cell Res*. 2018 Jan 20;28(1):90–110.
17. Paucar M, Malmgren H, Svenningsson P. Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017;7:529.
18. Landolfi A, Barone P, Erro R. The Spectrum of PRRT2-Associated Disorders: Update on Clinical Features and Pathophysiology. *Front Neurol*. 2021 Mar 4;12.
19. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycemia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med*. 1991;325(10):703–9.
20. Gómez Lado C, Couce Pico ML, Sánchez-Salmón A, Pascual JM. Deficiencia del transportador de glucosa tipo I: Una enfermedad neurometabólica tratable. Vol. 69, *Anales de Pediatría*. Ediciones Doyma, S.L.; 2008. p. 285–6.
21. Di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, Pecoraro PM, Di Lazzaro V. Classification of Dystonia. Vol. 12, *Life*. MDPI; 2022.
22. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2012 Dec;27(14):1789–96.
23. Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. Vol. 26, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 5–17.
24. Lucía C, López M. Diagnóstico y clasificación de la distonía Classification and diagnosis of dystonia. 2017.
25. ORPHANET. Disonía dopa-sensible autosómica recesiva [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi->

- bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=14826&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DYT5B&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Diston-a-dopa-sensible-autos-mica-recesiva&title=Diston%EDa%20dopa-sensible%20autos%F3mica%20recesiva&search=Disease_Search_Simple
26. Rangel YA, Espinosa E. Early-onset generalized dystonia caused by a new mutation in the KMT2B gene: case report. *Biomedica*. 2022;42(3).
 27. ORPHANET. Discinesia paroxística cinesigénica [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 9]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=13826&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=PRRT2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Gen&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Discinesia-parox-stica-cinesigenica&title=Discinesia%20parox%EDstica%20cinesig%E9nica&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=13826&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=PRRT2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Gen&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Discinesia-parox-stica-cinesigenica&title=Discinesia%20parox%EDstica%20cinesig%E9nica&search=Disease_Search_Simple)
 28. Brüggemann N. Contemporary functional neuroanatomy and pathophysiology of dystonia. Vol. 128, *Journal of Neural Transmission*. Springer; 2021. p. 499–508.
 29. Berardelli A, Abbruzzese G, Chen R, Orth M, Ridding MC, Stinear C, et al. Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. *Brain Stimul*. 2008 Jul;1(3):183–91.
 30. Carbon M, Su S, Dhawan V, Raymond D, Bressman S, Eidelberg D. Regional metabolism in primary torsion dystonia. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1384–90.
 31. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis*. 2011 May;42(2):162–70.
 32. Brighina F, Romano M, Giglia G, Saia V, Puma A, Giglia F, et al. Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report. *Exp Brain Res*. 2009 Feb 25;192(4):651–6.
 33. Carbon M, Kingsley PB, Su S, Smith GS, Spetsieris P, Bressman S, et al. Microstructural white matter changes in carriers of the DYT1 gene mutation. *Ann Neurol*. 2004 Aug;56(2):283–6.
 34. Neychev VK, Fan X, Mitev VI, Hess EJ, Jinnah HA. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2499–509.
 35. Prensa L, Parent A, Giménez Amaya JM. La organización compartimental del estriado humano. *Rev Neurol*. 1999;28(05).
 36. McGregor MM, McKinsey GL, Girasole AE, Bair-Marshall CJ, Rubenstein JLR, Nelson AB. Functionally Distinct Connectivity of Developmentally Targeted Striosome Neurons. *Cell Rep*. 2019 Nov;29(6):1419-1428.e5.
 37. Rittiner JE, Caffall ZF, Hernández-Martínez R, Sanderson SM, Pearson JL, Tsukayama KK, et al. Functional Genomic Analyses of Mendelian and Sporadic Disease Identify Impaired eIF2 α Signaling as a Generalizable Mechanism for Dystonia. *Neuron*. 2016 Dec 21;92(6):1238–51.

38. Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-Responsive Dystonia Revisited. *Arch Neurol*. 2012 Dec 1;69(12):1558.
39. Raymond D, Saunders-Pullman R, Ozelius L. SGCE Myoclonus-Dystonia. 1993.
40. Yu M, Miao J, Lv Y, Wang X, Zhang W, Shao N, et al. A Challenging Diagnosis of Atypical Glut1-DS: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol*. 2021 Jan 28;11.
41. Gburek-Augustat J, Heinze A, Abou Jamra R, Merckenschlager A. Hemiplegic Migraine in Glut1 Deficiency Syndrome and Paroxysmal Dyskinesia at Ketogenic Diet Induction: Case Report and Literature Review. Vol. 7, *Movement Disorders Clinical Practice*. Wiley-Blackwell; 2020. p. 965–70.
42. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: A double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986 Feb 1;36(2):160–160.
43. Unterberger I, Trinka E. Diagnosis and treatment of paroxysmal dyskinesias revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008 Sep;1(2):4–11.
44. Ruge D, Cif L, Limousin P, Gonzalez V, Vasques X, Hariz MI, et al. Shaping reversibility? Long-term deep brain stimulation in dystonia: the relationship between effects on electrophysiology and clinical symptoms. *Brain*. 2011 Jul 1;134(7):2106–15.
45. Aravamuthan BR, Waugh JL, Stone SS. Deep brain stimulation for monogenic dystonia. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Dec;29(6):691–6.
46. Rajan R, Garg K, Saini A, Radhakrishnan DM, Carecchio M, Binukumar BK, et al. GPi-DBS for KMT2B-Associated Dystonia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2022 Jan 1;9(1):31–7.

10. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecerle a María su ayuda, su disponibilidad y su entrega todos estos meses. Gracias, gracias y gracias, ha sido un placer para mí realizar este trabajo contigo. Agradecerle también al Dr. Infante su colaboración poniendo a nuestra disposición toda su experiencia docente, la cual me ha servido como guía en este trabajo.

A mis padres, Ana y Jose, por su amor incondicional, su sacrificio y su apoyo en este largo camino. A mi hermana Lucía, por creer siempre en mí y seguir mis pasos hacia la profesión más bonita del mundo. A David, por haberme acompañado en todo momento, por no dejarme rendirme nunca y animarme siempre a seguir adelante.

Gracias a mis amigos, a los de siempre y a los que han llegado en estos seis últimos años para quedarse. En especial a Patricia porque Madrid y Santander nunca estuvieron tan cerca.

Con este trabajo de fin de grado cierro una etapa, probablemente la mejor de mi vida hasta ahora, y a la vez cumplo el sueño de una niña que siempre quiso ser médico.

Gracias de todo corazón a los que de una forma u otra me habéis acompañado en este maravilloso camino.

