

Distonía-parkinsonismo de inicio rápido: forma esporádica

J. Romero-López, M.J. Moreno-Carretero, D. Escriche-Jaime, E. Corredera-García

DISTONÍA-PARKINSONISMO DE INICIO RÁPIDO: FORMA ESPORÁDICA

Resumen. Introducción. La distonía-parkinsonismo de inicio rápido es un trastorno del movimiento que asocia distonía, con especial afectación de la musculatura orofacial, y síntomas parkinsonianos. Esta sintomatología se instaura de forma brusca y posteriormente permanece estable a lo largo de la enfermedad. Afecta sobre todo a personas jóvenes y tiene carácter hereditario autosómico dominante con escasa penetrancia, aunque se han descrito casos esporádicos. La alteración genética se localiza en el cromosoma 19q13, donde se ha encontrado una mutación del gen ATP1A3 relacionado con la regulación de la bomba de sodio-potasio. Caso clínico. Mujer de 16 años con un cuadro brusco de distonía que afecta a los miembros superiores e inferiores y a la musculatura bulbar, con importante disartria y disfagia. El cuadro clínico se instauró en unas horas y ha permanecido estable a lo largo de los años. No existen antecedentes familiares de trastornos del movimiento ni de otras enfermedades neurológicas. Conclusiones. La distonía-parkinsonismo de inicio rápido constituye una forma rara de parkinsonismo que puede aparecer de forma esporádica o familiar. Este caso representa probablemente una forma esporádica y es el segundo caso de esta rara entidad comunicado en España. El diagnóstico diferencial es complejo y debe realizarse principalmente con el parkinsonismo juvenil, la distonía que responde a la levodopa y la distonía-parkinsonismo unido al cromosoma X. Se discuten los criterios diagnósticos, el diagnóstico diferencial, la etiopatogenia y las alteraciones genéticas. [REV NEUROL 2008; 47: 638-40]

Palabras clave. Distonía-parkinsonismo. Forma esporádica. Inicio rápido.

INTRODUCCIÓN

La distonía-parkinsonismo de inicio rápido es un raro trastorno del movimiento de carácter hereditario autosómico dominante con escasa penetrancia, que afecta a pacientes adolescentes o adultos jóvenes. Se caracteriza por un cuadro clínico de comienzo brusco de disartria, disfagia y distonía de localización variable, asociada a parkinsonismo con bradicinesia, rigidez o inestabilidad postural. Los síntomas se instauran en días o semanas y permanecen estables o evolucionan escasamente a lo largo de los años. Se han descrito varias familias con distonía-parkinsonismo de inicio rápido y también casos esporádicos de esta entidad. La alteración genética designada *DYT12* se localiza en el cromosoma 19q13, donde se ha encontrado una mutación del gen *ATP1A3* implicado en la regulación de la bomba de sodio-potasio [1-4].

Presentamos el caso de una mujer adolescente que desarrolla unas manifestaciones clínicas que cumplen los criterios de distonía-parkinsonismo de inicio rápido, excepto la relativa a la herencia autosómica dominante.

CASO CLÍNICO

Mujer de 16 años, estudiante, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de interés. No existe consumo de fármacos, drogas, ni contacto con tóxicos. Según refieren sus familiares, coincidiendo con una situación de estrés emocional presenta un cuadro brusco de inhibición, alteración del lenguaje, sialorrea, disfagia, lentitud de movimientos, marcha lenta e inestable y posturas anómalas en los miembros. Este cuadro se establece en pocos días y no se acompaña de fiebre, síntomas generales, alteración de la conciencia ni otra sintomatología neurológica. La paciente ingresó por este motivo en nuestro servicio en agosto de 1998.

La exploración general fue normal y en la exploración neurológica la paciente presentaba una facies inexpresiva, con un gesto de risa continuo que semejaba la risa sardónica, voz hipofónica y lenguaje disártrico prácticamente ininteligible. Estaba orientada en el tiempo, espacio y persona, realizaba correctamente órdenes verbales y escribía con lentitud y micrografía, manteniendo en todo momento un buen estado de alerta y atención. La importante alteración del lenguaje dificultaba una valoración más completa de las funciones mentales superiores. Los pares craneales estaban normales, a excepción de una lentitud en los movimientos linguales, tenía sialorrea y disfagia para sólidos y líquidos, con reflejo nauseoso presente. La fuerza estaba conservada a todos los niveles, con piramidismo en ambos miembros inferiores, y los movimientos mostraban una intensa bradicinesia. La marcha era lenta, con postura distónica en aducción de ambos pies y distonía del tronco. También presentaba distonía del miembro superior derecho que mantenía en abducción en ángulo recto.

Se inició tratamiento con levodopa en dosis de 750 mg/día durante dos meses y posteriormente, de forma sucesiva, con agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos y benzodiacepinas en distintas dosis, sin obtener una mejoría clínica.

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: hemograma, bioquímica general, proteinograma, inmunoglobulinas, hormonas tiroideas, cupremia, cupruria, ceruloplasmina, estudio del anillo de Kaiser-Fleischer, lactato y piruvato en suero, ANA, anti-ENA y anti-ADN, anticuerpos antitiroglobulinas y antimitocondriales, α_1 -antitripsina, vitamina B₁₂ y ácido fólico, aminoácidos en orina, todo ello normal o negativo. Cariotipo 46XX. Estudio genético para enfermedad de Huntington, negativo. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal, con serologías de lúes, enfermedad de Lyme, *Brucella* y virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2, en suero y LCR, negativas. También se realizaron potenciales evocados visuales, somatosensitivos y estimulación magnética transcraneal, electroencefalograma, electroneurograma y electromiograma, todo ello con resultados normales. Asimismo, se llevó a cabo una biopsia hepática, que fue normal. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) cerebral no presentaron anomalías. La tomografía computarizada por emisión de fotón simple cerebral fue normal.

En los meses sucesivos, y siguiendo distintas orientaciones diagnósticas, se efectuaron estudios de acantocitos en sangre periférica, con resultado negativo, aminoácidos en sangre normales y biopsia muscular sin datos patológicos. En el estudio de enzimas lisosomales en suero, linfocitos y fibroblastos (β -galactosidasa, β -D-glucuronidasa, β -glucosidasa, α_1 -manosidasa,

Aceptado tras revisión externa: 14.05.08.

Servicio de Neurología. Hospital Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra, España.

Correspondencia: Dr. Jesús Romero López. Servicio de Neurología. Hospital Meixoeiro. Meixoeiro, s/n. E-36200 Vigo (Pontevedra). E-mail: jesus.romero.lopez@sergas.es

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Criterios diagnósticos de distonía-parkinsonismo de inicio rápido (modificado de [1] y [3]).

Herencia autosómica dominante
Comienzo brusco de distonía y parkinsonismo con estabilización en menos de cuatro semanas
Síntomas bulbares que incluyen disartria y disfagia
Mayor afectación bulbar y miembros superiores que inferiores
Moderada o nula respuesta a la levodopa o a agonistas dopaminérgicos
Tomografía computarizada y resonancia magnética normales
Concentraciones bajas de ácido homovanílico en el LCR ^a

^aNo requerido para el diagnóstico. LCR: líquido cefalorraquídeo.

α_1 -fucosidasa, β -N-acetil-glucosaminidasa, hexosaminidasa A, arilsulfatasa A, α -galactosidasa), todas presentaban actividades dentro de la normalidad.

Durante estos nueve años de seguimiento la paciente ha permanecido estable, con escasos cambios en la exploración neurológica, a la que se han añadido tan sólo unos movimientos distónicos linguales marcados. La sintomatología empeora sólo en situaciones de estrés, con remisión posterior a su situación basal. Debido a la intensa afectación del lenguaje, que sigue siendo hipofónico, entrecortado, con sólo alguna palabra o frase corta, es difícil valorar el estado cognitivo: puede comunicarse mediante la escritura, es capaz de utilizar un ordenador y realizar alguna labor casera, así como algunos trabajos manuales. Mantiene una buena relación con sus familiares y amigos, sin que existan importantes trastornos del comportamiento, y parece ser consciente de su enfermedad, ya que pregunta por escrito acerca de ésta y su pronóstico, y se han observado temporadas con depresión del humor. Se repitió la RM cerebral, que no evidenció alteraciones, y un DaT-SCAN, que también fue normal.

DISCUSIÓN

Los síntomas y signos compatibles con parkinsonismo y movimientos distónicos suelen presentarse como entidades distintas, pero a veces aparecen asociadas, como sucede en el parkinsonismo juvenil hereditario, la distonía con respuesta a la levodopa o la distonía-parkinsonismo unidos al cromosoma X, entre otros, que cursan con un perfil clínico definido con formas hereditarias y esporádicas [5,6].

En el año 1993, Dobyms et al [1] describieron por primera vez, en 14 miembros de cuatro generaciones de una familia de Indiana, un síndrome que asocia parkinsonismo y distonía con un fenotipo distinto a otros parkinsonismos, y establecieron los criterios de una nueva entidad que denominaron 'parkinsonismo-distonía de comienzo rápido'. Estos criterios comprenden:

- Herencia autosómica dominante.
- Rápida instauración de los síntomas sin progresión o lento empeoramiento posterior.
- Asociación de distonía y parkinsonismo.
- Comienzo en la adolescencia tardía o adultos.
- Concentraciones bajas de ácido homovanílico en el LCR.

- Escasa o nula respuesta a la levodopa y otros agonistas dopaminérgicos.

Sin embargo, pueden existir formas con expresión parcial de los síntomas.

En nuevas aportaciones [3] se describe una segunda familia estadounidense con cuatro individuos afectados en tres generaciones, y se amplían los criterios añadiendo los síntomas bulbares como disartria y disfagia, la mayor afectación de los miembros superiores respecto a los inferiores y la normalidad de las pruebas de neuroimagen –TC y RM– (Tabla).

Posteriormente, se publica el caso de otra familia irlandesa con ocho miembros afectados también en tres generaciones [7], una familia polaca con cuatro miembros afectados en dos generaciones [8] y, finalmente, una familia alemana con ocho individuos afectados en tres generaciones [9]. En total, se han comunicado hasta la actualidad 38 casos familiares.

También se han descrito casos esporádicos que reúnen los criterios de distonía-parkinsonismo de inicio rápido, sin antecedentes familiares de distonía o parkinsonismo, que puede deberse a una nueva mutación del gen o una penetrancia incompleta de la alteración genética [10,11]. Hasta la actualidad, en España sólo se ha descrito un caso esporádico [10].

Nuestra paciente presenta un cuadro clínico de inicio brusco que reúne los criterios de distonía-parkinsonismo de inicio rápido (Tabla), exceptuando la presencia de antecedentes familiares. En el momento en que se establecieron los criterios no se había descrito ningún caso esporádico, por lo que probablemente este criterio debería no ser excluyente. Se han descartado otras entidades que podrían mostrar síntomas similares, especialmente el parkinsonismo juvenil y la distonía con respuesta a la levodopa, siguiendo los criterios actuales de clasificación etiológica de las distonías y la distonía-parkinsonismo [5,6,12].

La disminución del ácido homovanílico en el LCR es la única alteración bioquímica que se ha encontrado en pacientes con distonía-parkinsonismo de inicio rápido, pero no está presente en todos los casos [13]. Los estudios con tomografía por emisión de positrones [14] no han mostrado anomalías en la vía dopaminérgica nigroestriatal. En un estudio *post mortem* no se encontraron cambios patológicos cerebrales en la sustancia negra [7]. A nuestra paciente se le realizó un DaT-SCAN, que fue normal, lo cual evidenció la preservación de la vía nigroestriatal.

Se han intentado distintos tratamientos en estos pacientes: levodopa, agonistas dopaminérgicos, biperideno, benzodiacepinas, neurolepticos clásicos y atípicos, así como antidepresivos, sin mejorías significativas. Recientemente, una paciente se ha sometido a estimulación cerebral profunda bilateral en el globo pálido, sin mejoría de los síntomas [11]. En otro paciente con distonía-parkinsonismo de inicio rápido hereditario se realizó una palidotomía unilateral para mejorar la distonía, con sólo un leve beneficio [7]. Que no haya respuesta ni a estas técnicas ni a los fármacos antiparkinsonianos indica una clara diferencia fisiopatológica entre esta entidad y la enfermedad de Parkinson.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dobyms WB, Ozelius LJ, Kramer PL, Brashear A, Farlow MR, Perry TR, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Neurology* 1993; 43: 2596-602.
2. Brashear A, Farlow MR, Butler IJ, Kasarskis EJ, Dobyms WB. Variable phenotype of rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Mov Disord* 1996; 11: 151-6.
3. Brashear A, DeLeon D, Bressman SB, Thyagarajan D, Farlow MR, Dobyms WB. Rapid-onset dystonia-parkinsonism in a second family. *Neurology* 1997; 48: 1066-9.
4. Kramer PL, Mineta M, Klein C, Schilling K, DeLeon D, Farlow MR, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: linkage to chromosome 19q13. *Ann Neurol* 1999; 46: 176-82.

5. Segawa M, Nomura Y, Tanaka S. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation-consideration on its pathophysiology based on the characteristics of clinical and polysomnographical findings. *Adv Neurol* 1988; 50: 367-75.
6. Yokochi M, Narabayashi H, Iizuka R, Nagatsu T. Juvenil parkinsonism –some clinical, pharmacological, and neuropathological aspects. *Adv Neurol* 1984; 40: 407-13.
7. Pittock SJ, Joyce C, O'Keane MB, Hugle B, Hardiman O, Brett F, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. A clinical and genetic analysis of a new kindred. *Neurology* 2000; 55: 991-5.
8. Zaremba J, Mierzevska H, Lysiak Z, Kramer P, Ozelius LJ, Brashear A. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: A fourth family consistent with linkage to chromosome 19q13. *Mov Disord* 2004; 19: 1506-10.
9. Kabakci K, Isbruch K, Schilling K, Hedrich K, De Carvalho Aguiar P, Ozelius LJ, et al. Genetic heterogeneity in rapid onset dystonia-parkinsonism: description of a new family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 860-2.
10. Linazasoro G, Indakoetxea B, Ruiz J, Van Blercom N, Lasa A. Possible sporadic rapid-onset dystonia-Parkinsonism. *Mov Disord* 2002; 17: 608-9.
11. Deuschländer A, Asmus F, Gasser TH, Stende V, Bötzel K. Sporadic rapid-onset dystonia-Parkinsonism syndrome: failure of bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2005; 20: 254-7.
12. Brashear A, Butler IJ, Hyland K, Farlow MR, Dobyns WB. Cerebrospinal fluid homovanilic acid levels in rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 1998; 43: 521-6.
13. Brashear A, Mulholland GK, Zheng QH, Farlow MR, Siemers ER, Hutchins GD. PET imaging of the pre-synaptic dopamine uptake sites in rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP). *Mov Disord* 1999; 14: 132-7.
14. Pascual-Pascual SI. Estudio y tratamiento de las distonías en la infancia. *Rev Neurol* 2006; 43 (Supl 1): S161-8.

RAPID-ONSET DYSTONIA-PARKINSONISM: SPORADIC FORM

Summary. Introduction. *The rapid-onset dystonia-parkinsonism is a movement disorder which associates dystonic symptoms, especially those affecting orofacial muscles, and parkinsonian symptoms. All these symptoms start suddenly and then they stabilize along the process. This disorder usually occurs to young adults and is an autosomal dominant trait with a reduced penetrance, although some sporadic cases have been reported. The genetic alteration is found on the chromosome 19q13, where the mutated gene ATP1A3 has been identified. This gene is linked to the regulation of the sodium-potassium pump. Case report. A 16-year-old woman developed a sudden onset of dystonic symptoms which affected her higher and lower limbs, bulbar muscles, together with severe dysarthria and dysphagia. The onset occurred over hours, but her symptoms have been stabilized for years. No movement or other neurological disorders are reported in her family history. Conclusions. This is probably a sporadic case of rapid-onset dystonia-parkinsonism, and it is the second one reported in Spain. Diagnostic criteria, differential diagnosis, etiopathogenesis and genetic alterations are also discussed. [REV NEUROL 2008; 47: 638-40]*

Key words. *Dystonia-parkinsonism. Rapid-onset. Sporadic form.*