

sivas, clínicamente más severas, con compromiso cognitivo y retraso del desarrollo psicomotor, producidas por mutaciones de la misma GTP - I, de la tirosina hidroxilasa y de la sepiapterina reductasa y que no responden bien a la L-dopa. Se les denomina en conjunto fenotipo encefalopático del lactante. (FEL) Recientemente se ha detectado mutación del gen codificador del transportador de dopamina (SLC6A3) en este grupo de pacientes y se le ha denominado síndrome de deficiencia del transportador de dopamina. (SDTD) Estudio de líquido cefalorraquídeo detecta elevación de la relación ácido homovanílico (HVA)/ 5 hidroxindolacético (HIAA) y el PET ausencia de actividad dopaminérgica en núcleos basales en niños con SDTD.<sup>19</sup>

**Síndrome Mioclono-Distonia.** Este cuadro, clasificado como GYT11, podría ser sinónimo al mioclono esencial.<sup>4</sup> Se produce por mutación del gen Epsilon sarcoglicano locus 7q21.<sup>20</sup> Se inicia en la infancia o adolescencia y se manifiesta por distonía que afecta principalmente tronco, brazos, cuello. Se asocia a mioclonías en el 50% de los casos. La coexistencia de trastornos psiquiátricos (trastorno obsesivo compulsivo, depresión) y la mejoría con la ingestión de alcohol son bien conocidas. Su curso es de progresión lenta o de estabilización.<sup>5</sup>

#### DISTONÍAS HEREDODEGENERATIVAS

Se producen por errores congénitos del metabolismo, la mayoría de origen autosómico recesivo y de inicio en edad pediátrica. Se caracterizan por distonía en todos sus grados asociada a otros signos neurológicos. Las neuroimágenes, estudios metabólicos y genéticos ayudan a la confirmación diagnóstica. A continuación se describirán los cuadros más frecuentes en pediatría.

**Aciduria glutárica tipo I.** La aciduria glutárica tipo I es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutación del gen de la glutaril-CoA deshidrogenasa localizado en el cromosoma 19p3.2. Se trata de una enzima mitocondrial, que cuando está reducida o ausente produce acumulación de ácido 3 hidroxiglutarico en plasma, orina y LCR. Su presencia en el cerebro produce muerte neuronal. La AG I se manifiesta generalmente entre los 5-14 meses, aunque antes suele observarse hipotonía o retraso motor. La macrocefalia se observa en el 70% de los casos. Generalmente la enfermedad comienza abruptamente con convulsiones, vómito y letargia desencadenada por infección aguda. La secuela neurológica característica es la distonía. El curso clínico es variable y la mejor evolución depende de la precocidad del tratamiento, idealmente antes de iniciados los síntomas.<sup>5</sup>

**Lesch Nyhan (LN).** La enfermedad de Lesch Nyhan, de herencia recesiva ligada al X, es la mayor expresión del espectro LN y se produce por defecto del metabolismo de las purinas que produce déficit de la enzima hipoxantina-guanina-fosforibosil transferasa (Xq26). La clínica se expresa en la lactancia (6 a 18 meses) con hipotonía, retraso psicomotor o espasticidad. Posteriormente se agrega atetosis y cuando la enfermedad llega a su máxima expresión predomina la distonía pero se asocia a temblor y corea. En

el 85% de los casos se observa agresión y autoagresión que incluye automutilación. La sobrevida frecuentemente alcanza más allá de la tercera década.<sup>5</sup>

**Niemann Pick I C.** Es una enfermedad de depósito de lípidos de herencia autosómica recesiva. Debido a falla en la homeostasis intracelular del colesterol, que produce acumulación de este lípido no esterificado en diferentes órganos. Se caracteriza por visceromegalia, trastornos psiquiátricos y neurológicos. Destaca parálisis supranuclear de la mirada vertical especialmente superior y los movimientos anormales entre los que predomina la distonía.<sup>3,5</sup>

**Enfermedad de Wilson (EW).** Es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutación del gen ATP7B que codifica la ATPasa transportadora de cobre (13q14.3) Esto origina un bloqueo de la excreción del cobre, que se acumula en el hígado, cerebro y otros órganos. Los signos clínicos son edad-dependientes. La manifestación más precoz en el niño es la insuficiencia hepática y posteriormente aparecen signos neurológicos, especialmente distonía progresiva, rigidez y disartria, con aparición de anillo de Kayser y Fleischer en el borde del iris. El diagnóstico se confirma con valores bajos de ceruloplasmina y cobre en plasma y valores altos de cupruria.<sup>5,6</sup>

**Síndrome de Leigh (SL).** El síndrome de Leigh es una enfermedad mitocondrial causada por defectos en una o varias enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, especialmente citocromo oxidasa C y también complejo piruvato deshidrogenasa, complejo I, II y biotinidasa. Se caracteriza por retraso o regresión psicomotriz desde los primeros meses de vida, compromiso de tronco cerebral (oftalmoplejia, hiperventilación) atrofia óptica, signos piramidales y extrapiramidales. Es frecuente la existencia de distonía.<sup>21</sup> La neuroimagen muestra lesiones en tronco cerebral y ganglios basales. En el grupo de encefalomiopatías asociadas a depleción del ADN mitocondrial, destaca la mutación de la succinil CoA liasa 2 (SUCLA 2) que se expresa por hipotonía, crisis, ptosis palpebral, hipoacusia y distonías de predominio distal. Se detecta aumento de ácido metilmalónico en sangre y la neuroimagen muestra alteraciones similares al SL (SL like).<sup>22</sup>

#### DISTONÍAS SECUNDARIAS

Las distonías secundarias son producidas por diferentes causas: defectos estructurales (hipoxia, isquemia, hiperbilirrubinemia) tumores, encefalitis infecciosas/ postinfecciosas, tumores, tóxicos y fármacos.)

**Defectos estructurales cerebrales.** La gran mayoría de las distonías adquiridas de la infancia son producidas por noxa perinatal: hiperbilirrubinemia y encefalopatía hipóxico-isquémica, que se expresan como parálisis cerebral extrapiramidal o mixta. Generalmente se manifiesta en el período neonatal, pero no infrecuentemente la distonía aparece varios años después (distonía retardada).<sup>23,24</sup> La hemidistonia puede producirse durante la infancia principalmente por accidentes vasculares cerebrales.

**Tóxicos/fármacos.** Los fármacos y tóxicos que pueden producir distonías son principalmente: bloqueadores