

la orientación a través de la clasificación por las manifestaciones clínicas. Sin embargo, la identificación de una forma específica de distonía basada únicamente en una evaluación clínica transversal es, muchas veces, difícil o imposible, dada la heterogeneidad fenotípica. La observación cuidadosa de la expresión fenotípica de la distonía en sí misma, de las manifestaciones clínicas asociadas, de los signos específicos, y del curso evolutivo de la enfermedad, puede proveer claves orientadoras respecto a la clasificación correcta de las distonías, primer escalón crítico en el camino para establecer el diagnóstico.<sup>10</sup>

El siguiente paso es siempre la realización de una resonancia magnética encefálica, la cual es muy útil en la aproximación diagnóstica debido a imágenes patognomónicas o muy características en las distonías adquiridas de causa perinatal, traumática, vasculares, tumorales y en múltiples errores innatos del metabolismo (EIM): Aciduria glutárica tipo 1 (AG1), Aciduria L-2-hidroxiglutarica, Enfermedad de Canavan, Síndrome de Leigh, Gangliosidosis, Leucodistrofia metacromática, Enfermedad de Wilson, Deficiencia de PKAN, Hipermanganesemia, y la espectroscopía en la deficiencia de creatina cerebral y en la enfermedad de Sjöëgren-Larsson. En algunos casos las imágenes son sugestivas pero que pueden ser similares a las de otros trastornos: Aciduria 4-OH-butírica, Deficiencia de biotinidasa, CDG, NCL, MCT8, Deficiencia de PLAG6, Deficiencia de Vitamina E, Enfermedad de los ganglios basales con respuesta a la tiamina, Niemann-Pick-C. En otros casos, las alteraciones pueden estar presentes solo en los episodios de descompensación: Acidurias orgánicas (clásicas y cerebrales), enfermedades mitocondriales. Finalmente, existen enfermedades genéticas en las cuales las neuroimágenes son generalmente normales: deficiencias dopaminérgicas, Lesch-Nyhan, GLUT-1.<sup>4,11</sup>

Se han propuesto guías para el estudio de unas pocas distonías monogénicas. El estudio genético de DYT1 se recomienda para pacientes con: (a) distonía aislada con inicio en un miembro antes de los 30 años, (b) en casos en los que se afecta primero un miembro y luego se produce una rápida generalización, y (c) en aquellos con un familiar con una distonía de inicio temprano. Sin embargo, es importante destacar que, debido a la baja penetrancia, el estudio genético no es predictivo de enfermedad y no debe ser realizado en familiares asintomáticos de pacientes con DYT1. Asimismo, es de poca utilidad realizar estudios de DYT1 a pacientes que continúan con distonía focales después de los 30 años de edad, particularmente en ausencia de una historia familiar de distonía generalizada de inicio temprano. DYT6 es mucho más rara que DYT1. La indicación clínica para este

estudio parte del compromiso cervical, un fenotipo mixto y una mayor edad al inicio de la distonía que en DYT1. El diagnóstico definitivo parte de la detección de una mutación en el gen THAP1. Aquí, debe considerarse la posibilidad de deleciones si no se encuentra ningún cambio de base en la secuenciación de los tres exones del gen.<sup>4,12</sup>

Un ensayo con L-dopa es recomendable en todos los pacientes con distonía de inicio temprano sin un diagnóstico alternativo. El análisis del gen GCH1 debe ser realizado en todos los pacientes con distonía y respuesta a L-dopa.<sup>2,4</sup> Si no se ha alcanzado el diagnóstico se recomienda la realización de un estudio de LCR para determinar la relación glucorraquia / glucemia (< 0,6 orienta a deficiencia de GLUT1) y el estudio de neurotransmisores (tetrahidrobiopterina, biopterinas, neopterinas, ácido homovalínico, ácido 5-hidroxiindolacético, 3-metox-4-hidroxi-feniletilglicenilglicol). El estudio de los neurotransmisores debe considerarse especialmente si el paciente presenta trastornos del movimiento fluctuantes, disrupción intermitente de los movimientos oculares, retraso del desarrollo, con o sin crisis epilépticas e hipotonía.<sup>4,13</sup>

El algoritmo para las distonías secundarias puede proceder si la evaluación para distonías paroxísticas primarias es negativa o, puede ser planteada desde el comienzo cuando las manifestaciones clínicas sugieran una causa secundaria para distonía. La RM del encéfalo es crítica para la evaluación de las distonías secundarias. Cuando la neuroimagen es normal, las investigaciones del laboratorio se recomiendan para determinar una causa metabólica e incluyen: hemograma con lámina periférica (neuroacantocitosis), gasometría, ácido láctico, amonio, funcional y enzimograma hepático, función renal, uricemia, uricosuria, creatinuria, aminoácidos séricos y urinarios, ácidos orgánicos urinarios, dosificación de vitamina E, enzimas lisosomales, inmunoglobulinas séricas, alfa-feto-proteína.<sup>4,11</sup>

En la aproximación diagnóstica de los trastornos metabólicos con trastornos del movimiento como manifestación predominante, siempre es conveniente considerar primero la posibilidad de un trastorno tratable: acidurias orgánicas, homocistinurias, deficiencia de biotinidasa, deficiencia de GLUT1, deficiencia de creatina, errores congénitos del metabolismo de la dopamina, enfermedad de Wilson, deficiencia de vitamina E, abetalipoproteinemia, enfermedad de los ganglios basales con respuesta a la biotina, Niemann-Pick -C, xantomatosis cerebrotendinosa.<sup>11</sup>

Además de los diferentes tipos de causas secundarias consideradas en la clasificación y listadas en el Cuadro 1, deben tenerse en cuenta las encefalitis inmunomediadas de reciente descripción como las encefalitis por anticuerpos anti-NMDA.<sup>17</sup>