

Distonías de origen metabólico

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de distonías de origen metabólico

García-Cazorla A¹; Vilaseca MA²;
Fernández-Álvarez E¹; Campistol J¹

¹Servicio de Neurología.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

²Laboratorio de metabolopatías.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Palabras clave: distonía, errores congénitos del metabolismo, encefalopatías metabólicas, neuroimagen, L-dopa.

Correspondencia:

Dra. Angels García Cazorla.
Servicio de Neurología.
Hospital Sant Joan de Déu.
Passeig San Joan de Déu, 2.
08950 Esplugues, Barcelona.
e-mail: agarcia@hsjdbcn.org

Introducción

Las manifestaciones neurológicas causadas por errores congénitos del metabolismo (ECM) son muy variadas. La distonía es una de ellas. La distonía es un trastorno involuntario del movimiento caracterizado por:

- 1) Contracción tónica, lentamente sostenida, tanto de grupos musculares agonistas como antagonistas.
- 2) Su difusión a músculos que normalmente no deberían participar en el mantenimiento de dicha postura lo que causa movimientos repetitivos de torsión o posturas anormales. Generalmente se consideran distonía y atetosis (del griego: sin posición fija) como diferentes expresiones de un mismo fenómeno, este último término se usa para referirse a movimientos distónicos distales, continuos, lentos e irregulares gráficamente descritos por Charcot 'como el movimiento de los tentáculos de un pulpo'.

La distonía puede expresarse en diferentes niveles de gravedad, desde la distonía de acción en la que ésta se expresa únicamente en movimientos o posturas concretas a los espasmos distónicos masivos.

Según su extensión, las distonías se dividen en:

1. Focales, cuando se limitan a un grupo muscular.
2. Segmentarias, cuando afectan una extremidad o segmento del cuerpo.
3. Multifocales, cuando se afectan dos o más partes no contiguas.
4. Hemidistonía, cuando afectan un hemicuerpo
5. Generalizadas.

La fisiopatología de la distonía es mal conocida, probablemente no sea única e intervengan estructuras centrales y periféricas.

Desde un punto de vista práctico lo más útil es considerar que en la base de la distonía exista una alteración

de los patrones que programan los movimientos y que precisamente aquellos patrones más automatizados, es decir, los de uso más habitual, son los más vulnerables. Así por ejemplo son bien conocidas las distonías focales en 'profesionales', como el espasmo del escribiente, del violinista, etc.

Otros movimientos anormales pueden semejarse a los distónicos: tics lentos, precisamente conocidos como 'tics distónicos', movimientos coréicos, síndromes pareto-espásticos, trastornos musculares o neuropáticos. Finalmente señalar que trastornos psiquiátricos pueden expresarse con posturas o movimientos anormales difíciles de distinguir de la verdadera distonía (y a su vez distonía es a menudo confundida con histeria).

Dentro de las causas conocidas de distonía existen las congénitas, asociadas a enfermedades neurodegenerativas de etiología desconocida, infecciosas, debidas a fármacos, en relación con el sueño, tumorales, psicógenas y finalmente debidas a un error congénito del metabolismo (ECM). Si nos centramos en este último grupo de enfermedades no es menos cierto que todos los ECM pueden en algún momento de su evolución, manifestar una distonía, así que en el presente trabajo nos limitaremos a los ECM con distonía como una de las manifestaciones principales.

Peculiaridades de la distonía en el niño

En el adulto el trastorno del movimiento más frecuente es el síndrome parkinsoniano mientras que en el niño lo son los tics y la distonía.

Los factores que determinan el predominio de unos tipos de trastorno del movimiento en el niño frente al adulto son desconocidos, pero probablemente, se deben al proceso de maduración de neurotransmisores y de las estructuras implicadas en el complejo proceso del movimiento.

De especial interés es el hecho que cuando el síndrome rígido-hipocinético (parkinsoniano) ocurre en el niño

frecuentemente está asociado con signos distónicos. Se ha especulado que el mismo trastorno de los ganglios basales produce distonía en el niño, pero parkinsonismo en el adulto. Así, la enfermedad de Hallervorden-Spatz cuando se inicia en la edad pediátrica lo hace, generalmente, con distonía, mientras que si lo hace en el adulto lo más frecuente es que sea con un síndrome parkinsoniano.

¿Cuándo sospechar que un síndrome distónico puede estar causado por un trastorno metabólico?

Limitándonos a su vertiente puramente clínica, las distonías idiopáticas suelen ser de lenta instauración evolucionando, en cuanto al grado, desde una distonía de acción a distonía postural y, si el proceso evolutivo prosigue, hasta llegar a una distonía fija o permanente. Asimismo, en cuanto a su extensión suele pasar, también lentamente, de una distonía focal, habitualmente localizada en una extremidad, a generalizada. Por otra parte, en las distonías idiopáticas la distonía es el único signo de disfunción neurológica.

Por el contrario, hay muchas posibilidades de que la distonía sea debida a un problema neurometabólico, cuando ésta es de instauración rápida o incluso abrupta, cuando ocurre en el contexto de una situación de tormenta catabólica, cuando de inicio ya es generalizada y cuando es también de inicio postural. Además, y éste es un criterio excluyente para una distonía idiopática, en las distonías de base metabólica, ésta generalmente se acompaña de otros signos de disfunción neurológica tales como espasticidad, defecto cognitivo y epilepsia, entre otros. Si además existen antecedentes familiares de consanguinidad, de un cuadro similar con otras manifestaciones neurológicas o extraneurológicas o en ausencia de otros antecedentes, la sospecha es más fundada.

Enfermedades metabólicas que pueden cursar con distonía como una de las manifestaciones principales

El listado de ECM que pueden cursar con distonía en algún momento de su evolución es enorme y casi todas ellos pueden manifestar algún tipo de trastorno del movimiento. Por ello, nos centraremos exclusivamente en los ECM (es decir, defectos metabólicos demostrables mediante un marcador bioquímico) que pueden manifestar distonía como uno de sus síntomas principales. Vienen resumidos en las tablas I y II.

Tabla I. Enfermedades metabólicas que pueden cursar con distonía como una de las manifestaciones principales

A) DEFECTOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO.

1. ACIDURIAS ORGÁNICAS

Aciduria glutárica tipo I.

Aciduria propiónica.

Aciduria metilmalónica.

Leucinosis o enfermedad del Jarabe de Arce.

Déficit de biotinidasa.

Aciduria L-2 hidroxiglutárica.

Aciduria 3 metilglutacónica.

Aciduria Etilmalónica.

Aciduria 4-hidroxibutírica.

Deficiencia de 2-metilacetoacetyl-CoA tiolasa.

2. METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Homocistinurias (clásica y defectos remetilación).

3. DEFECTOS DE LAS PURINAS

Síndrome de Lesch-Nyhan.

Deficiencia de adenilosuccinasa.

4. METABOLISMO ENERGÉTICO

Síndrome de Leigh.

Deficiencia de Piruvato Deshidrogenasa (PDH).

LHON.

MELAS.

Tabla I. Enfermedades metabólicas que pueden cursar con distonía como una de las manifestaciones principales

5. METABOLISMO DE LOS METALES

- Enfermedad de Wilson.
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz.
- Déficit de sulfito oxidasa o cofactor molibdeno.

6. METABOLISMO DE LOS NEUROTRANSMISORES

- Defectos de las pterinas.
- Defectos del metabolismo de DOPA.

7. VARIOS

- Déficit creatina cerebral debido a una deficiencia de GAMT.
- Defecto de transporte cerebral de glucosa.

B) ENFERMEDADES LISOSOMALES

- Gangliosidosis GM1.
- Gangliosidosis GM2.
- Enfermedad de Gaucher.
- Enfermedad de Niemann Pick tipo C.

Continuación de la tabla I.

Tabla II. ECM que cursan con distonía: otros rasgos clínicos característicos

Enfermedad metabólica	Manifestaciones clínicas principales (además de la distonía)
<i>Acidurias orgánicas</i>	
Aciduria glutárica	Macrocefalia, inicio agudo, coreoatetosis.
Aciduria 3-metil glutacónica III	Atrofia óptica, espasticidad, retraso desarrollo.
Aciduria propiónica	Forma severa neonatal, vómitos cíclicos, retraso ponderal.
Aciduria metilmalónica	Descompensación neonatal, vómitos cíclicos, retraso ponderal.
Leucinosis	Depresión neurológica, convulsiones, coma, olor especial.

Tabla II. ECM que cursan con distonía: otros rasgos clínicos característicos

Enfermedad metabólica	Manifestaciones clínicas principales (además de la distonía)
Deficiencia de biotinidasa	Sordera, convulsiones, ataxia, alopecia, candidiasis.
Aciduria etilmalónica	Hipotonía, debilidad muscular, retraso psicomotor y equimosis.
Aciduria L-2-hidroxi-glutárica	Macrocefalia, epilepsia, encefalopatía severa.
Ac. 4-OH-butírica	Retraso psicomotor, ataxia, hipotonía, retardo lenguaje, crisis.
Deficiencia de MAT	<u>Crisis cetoacidosis, hipo hiperglucemia, ataxia.</u>
<i>Metabolismo de los aminoácidos</i>	
Deficiencia de CBS	Subluxación cristalino, marfanoide, trombosis, retraso.
Deficiencias de la remetilación	Retraso, anemia megaloblástica, retardo crecimiento.
Aciduria metilmalónica con homocistinuria (CblC)	Retraso, convulsiones, retinopatía, microcefalia.
<i>Metabolismo de las purinas</i>	
Síndrome de Lesh-Nyhan	Automutilaciones, coreoatetosis, agresividad, herencia ligada X.
Deficiencia de Adenilosuccinato liasa	Retraso psicomotor, microcefalia, dismorfia facial, trastornos de conducta.
<i>Enfermedades de los metales</i>	
Deficiencia de Sulfito oxidasa / cofactor Molibdeno	Microcefalia, convulsiones, luxación cristalino, pseudoencefalitis litiasis renal.
Enfermedad de Wilson	Kayser-Fleischner, t. psiquiátricos, disfunción hepática, temblor.
Enfermedad de Hallervorden-Spatz	Coreoatetosis, regresión cognitiva, retinitis pigmentosa.

Continuación de la tabla II.

Tabla II. ECM que cursan con distonía: otros rasgos clínicos característicos

Enfermedad metabólica	Manifestaciones clínicas principales (además de la distonía)
<i>Enfermedades del metabolismo energético</i>	
Síndrome de Leigh	Hiperventilación, neuropatía periférica, deterioro neurológico.
MELAS	Accidentes vasculares cerebrales, epilepsia, cefalea.
LHON	Neuropatía periférica, ataxia, sordera.
Deficiencia de PHD	Ataxia, neuropatía periférica, letargia recurrente.
<i>Metabolismo de los neurotransmisores</i>	
Metabolismo de las pterinas	Retraso desarrollo, hipotonía, hipersialorrea, epilepsia, autismo.
Deficiencia de TH	Hipocinesia, rigidez, retraso psicomotor, ptosis palpebral.
Deficiencia de AADC	Hipotonía, retraso psicomotor, crisis oculogíricas, hipotermia.
<i>Otras enfermedades del metabolismo intermediario</i>	
Deficiencia de GAMT	Retraso mental, microcefalia, trastornos comportamiento.
Deficiencia en el transporte de glucosa	Convulsiones rebeldes, deterioro neurológico, microcefalia.
<i>Enfermedades lisosomales</i>	
GM1, GM2	Regresión, mancha rojo cereza, respuesta sobresalto, hipotonía.
Enfermedad de Gaucher	Hepatoesplenomegalia, mioclonías, oftalmoplegia, osteonecrosis.
Enfermedad de Niemann- Pick C	Hepatoesplenomegalia, oftalmoplegia supranuclear.

Continuación de la tabla II.

La experiencia de pacientes con ECM y distonía como una de las manifestaciones principales en el Servicio de Neurología - Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Sant Joan de Déu es importante. En esta revisión hemos incluido solamente aquellos pacientes con distonía como una de las manifestaciones principales, siempre secundaria a un ECM. De la base de datos de la Unidad de Errores Congénitos del Metabolismo del Hospital (1974-2003) y sobre 372 pacientes con ECM se han analizado las historias clínicas de los pacientes con enfermedades metabólicas potencialmente capaces de manifestar una distonía (146 en total).

A su vez se ha revisado una base de datos de 84 pacientes con distonía controlados en el Servicio de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu (1992-2003). Hemos recogido 45 observaciones de pacientes con distonía secundaria a un ECM.

También hemos confeccionado una tabla que puede ser muy orientativa en función de la edad de presentación de la distonía en pacientes con ECM (Tabla III).

Tabla III. Distonías de origen metabólico en función de su edad de presentación

1) Distonías causadas por ECM de presentación neonatal

Defectos síntesis biopterinas.
Deficiencia descarboxilasa de AA aromáticos.
Acidurias propiónica y metilmalónica.
Déficit cofactor molibdeno.
Enfermedad jarabe de arce.
Defecto transporte glucosa.
Déficit de PDH.
Gangliosidosis GM1.

2) Distonías causadas por ECM de presentación en el lactante

Aciduria Glutárica I.
Defectos síntesis biopterinas.
Síndrome de Leigh.
Deficiencia descarboxilasa de AA aromáticos.
Acidurias propiónica y metilmalónica.

Tabla III. Distonías de origen metabólico en función de su edad de presentación

Déficit cofactor molibdeno.
Enfermedad jarabe de arce.
Defectos transporte glucosa.
Déficit de GAMT.
Aciduria 4-hidroxi-butírica.
Aciduria L-2-hidroxiglutarica.
Deficiencia de adenosuccinasa.

3) Distonías causadas por ECM de presentación en la infancia

Defectos síntesis biopterinas.
Síndrome de Leigh.
Deficiencia descarboxilasa de AA aromáticos.
Acidurias propiónica y metilmalónica.
Homocistinuria.
Déficit cofactor molibdeno.
Enfermedad jarabe de arce.
Déficit creatina cerebral.
Aciduria 4-hidroxi-butírica.
Síndrome de Lesch-Nyhan.
Enfermedad de Niemann-Pick C.
Gangliosidosis GM1.

4) Distonías causadas por ECM de presentación juvenil

Defectos síntesis biopterinas.
Síndrome de Leigh.
Acidurias propiónica y metilmalónica.
Déficit GAMT.
Aciduria 4-hidroxi-butírica.
Síndrome de Lesch-Nyhan.
Enfermedad de Niemann-Pick C.
Gangliosidosis GM1.
Gangliosidosis GM2.
Enfermedad de Wilson.
Enfermedad de Hallervorden-Spatz.

Continuación de la tabla III.

Neuroimagen en los ECM con distonía

La neuroimagen aporta mucha información sobre las estructuras cerebrales y permite localizar con precisión las áreas afectadas, sin embargo, no siempre se cumple esta premisa y pacientes con ECM y graves distonías pueden presentar una neuroimagen dentro de la normalidad.

Las alteraciones de la RM cerebral en los ECM que cursan con distonía presentan algunas generalidades:

Localización anatómica:

- Las imágenes anómalas suelen ser bilaterales y simétricas.
- Existe un predominio de afectación de los núcleos de la base (putamen y pálido preferentemente).
- Otras estructuras de la sustancia gris, la sustancia blanca y el cerebelo también pueden afectarse.

Características neurorradiológicas:

- Las alteraciones de núcleos de la base y sustancia blanca suelen manifestarse en forma de hiperintensidad en T2/hipointensidad en T1 (salvo algunas excepciones). Otras alteraciones frecuentes de la sustancia gris son la atrofia cerebral y de cerebelo.

Especificidad de la imagen:

- Existen alteraciones de la RM altamente sugestivas de un trastorno en particular y por tanto muy contributivas en el diagnóstico. En otros casos una misma imagen radiológica puede deberse a diferentes enfermedades metabólicas.

Evolución de las imágenes:

- Las imágenes pueden ser reversibles en algunos errores concretos.
- El aspecto de la RM puede evolucionar paralelamente al curso de la enfermedad en muchos ECM, de manera que en etapas finales casi todos presentan una imagen similar: pérdida difusa del tejido cerebral y aumento del agua en el tejido restante. El diagnóstico por la imagen en esta fase es muy difícil.

Tabla IV. Neuroimagen en los ECM que cursan con distonía

ECM	PÁLIDO	CAUDADO	PUTAMEN	S. BLANCA	CEREBELO	AYUDA ESPECTRO	REVERSIBLE Y NO REVERSIBLE ESPECÍFICA	IMAGEN ESPECÍFICA Y NO IMAGEN
Ac. metilmalónica	+	-	-	+	+	SÍ (descomp)	SÍ	NO
Ac. propiónica	-	+	-	-	+	SÍ (descomp)	SÍ	NO
Leucinosis	+	-	-	++	+	SÍ (descomp)	SÍ	NO
Ac. Glutárica	-	+	+	+	-	NO	NO	SUGESTIVA
Def. biotinidasa	-	-	-	++	-	SÍ (descomp)	SÍ	NO
Ac. 2-hidroxiglutarica	++	-	-	++	++	NO	NO	SUGESTIVA
Ac. 3-metilglutacónica	+	+	+	-/+	-/+	SÍ (a veces)	NO	NO
Ac. etilmalónica	-	+	+	+	-	NO	Vitamin-sensible	NO

ECM: error congénito del metabolismo, Ac: Aciduria. Descomp: Descompensación.

Tabla IV. Neuroimagen en los ECM que cursan con distonía

ECM	PÁLIDO	CAUDADO	PUTAMEN	S. BLANCA	CEREBELO	AYUDA ESPECTRO	REVERSIBLE Y NO REVERSIBLE ESPECÍFICA	IMAGEN ESPECÍFICA Y NO IMAGEN
Homocistinuria	+por isquemia	+ por isquemia	+ por isquemia	+		NO	NO	NO
Def. remetilación				++	+	NO	NO	NO
Def. sulfito oxidasa	-	++	++	+	-	NO	NO	SUGESTIVA
LEIGH	+	++	++	+	+	SÍ	SÍ	SUGESTIVA
MELAS	-/+	-/+	-/+	+	-	SÍ	SÍ	SUGESTIVA
KEARNS-SAYRE	++			+		SÍ	SÍ	SUGESTIVA
LHON	+	-	+	+	-/+	SÍ	SÍ	NO
Def. MAT	-	-	++	-	-	NO	SÍ	NO
S. Lesch-Nyhan	-	Volumen disminuido	Volumen disminuido	-	-	NO	NO	NO
Def. adenilosuccinasa	-	-	-	Volumen disminuido	+	NO	NO	NO

ECM: error congénito del metabolismo, MAT: Metilacetacetil-coA-tiolasa.
Continuación de la tabla IV.

Tabla IV. Neuroimagen en los ECM que cursan con distonía

ECM	PÁLIDO	CAUDADO	PUTAMEN	S. BLANCA	CEREBELO	AYUDA ESPECTRO	REVERSIBLE Y NO REVERSIBLE ESPECÍFICA	IMAGEN ESPECÍFICA Y NO IMAGEN
E. Wilson	++	+	++	+	-	NO	NO	SUGESTIVA
Déficit de pantotenato quinasa	++	-	-	-	-	NO	NO	SÍ
Def. Neurotransmisores	-	-	-	-	-	NO	NO	NO
Ac. 4-OH-butírica	+	-	-	-	+	NO	NO	NO
GM1-GM2	-	++	-	+	+	NO	NO	SUGESTIVA
NIEMANN-PICK	-	-	-	+	+/-	NO	NO	NO
GAUCHER	-	-	-	+	+/-	NO	NO	NO
Def. GAMT	+	-	-	-	-	SÍ	SÍ	SÍ
Def. GLUT-1	-	-	-	-	-	NO	NO	NO

ECM: error congénito del metabolismo, GM: Gangliosidosis, GAMT: Gangliosidosis, GALT: Guanidinoacetato metiltransferasa, GLUT-1: Transportador de glucosa de tipo 1.

Continuación de la tabla IV.

Espectroscopia:

- El uso de la espectroscopia es diagnóstica en los déficits de creatina cerebral y de gran ayuda en otros trastornos (Síndrome de Leigh y otros defectos mitocondriales).

¿Qué ECM con distonía presentan una neuroimagen anómala?

Todos los ECM que cursan con distonía pueden presentar alteraciones de la RM a excepción de:

1. Los trastornos de la síntesis de los neurotransmisores y el déficit de transporte de glucosa, en los cuales la neuroimagen suele ser normal. En la patología de los neurotransmisores, solamente el déficit de succinato-semialdehído-deshidrogenasa (SSDH) o aciduria 4-OH-butírica cursa en ocasiones con hiperintensidad de los núcleos pálidos o atrofia de vermis cerebeloso.
2. Los déficits de creatina cerebral pueden tener una imagen normal. Es la espectroscopia la que dará el diagnóstico.

En algunos trastornos las imágenes de afectación de núcleos de la base pueden ser fluctuantes. Aquellos errores que presentan descompensaciones o brotes en su evolución, pueden presentar alteraciones en la señal de los mismos, que posteriormente se normalizan. (Tabla IV). En ocasiones la regresión de estas imágenes depende de un tratamiento precoz y adecuado de la descompensación. En éstos pueden aparecer también alteraciones de la sustancia blanca, que suelen estar sujetas a la misma regla.

¿Qué ECM presentan una imagen altamente informativa, a veces patognomónica?

Déficit de creatina cerebral: la espectroscopia es diagnóstica mostrando déficit o ausencia del pico de creatina.

Enfermedad de Hallevorden-Spatz: la clásica imagen de “ojos de tigre” en el pálido, es también característica.

Aciduria glutárica tipo I (GAI): si se presentan de manera conjunta un gran aumento de los espacios subaracnoideos frontotemporales e hiperintensidad en putamen, puede ser muy sugestiva.

Aciduria L-2-Hidroxiglutárica: la afectación de sustancia blanca junto a afectación de pálidos, dentados y cerebelo es altamente sugestiva de esta enfermedad.

Síndrome de Leigh: hiperintensidad en T1 y T2 de núcleos basales, que suelen afectarse por este orden (de mayor a menor frecuencia): putamen, caudado, sustancia negra y núcleo pálido. Con menor frecuencia se afecta la sustancia gris cortical y la sustancia blanca cerebral. El tálamo puede verse afectado en menores de 6 meses, en el inicio de la enfermedad. La espectroscopia puede ser de utilidad al mostrar un lactato aumentado y un NAA reducido sobre todo en las zonas más afectadas.

Déficit de sulfito-oxidasa: la afectación de núcleos de la base junto a los quistes de la sustancia blanca es muy orientativa.

Enfermedad de Wilson: cuando la enfermedad se manifiesta antes de la adolescencia (generalmente manifestaciones hepáticas en este período) la RM muestra una hiperintensidad en T1 en el globo pálido y a veces en mesencéfalo dorsal.

La neuroimagen es, en general, de gran utilidad diagnóstica en los ECM que cursan con distonías. La tabla IV resume las características radiológicas de cada uno de ellos. La localización neuroanatómica de las lesiones, junto a la clínica, permiten una orientación diagnóstica en muchos casos.

Estudios bioquímicos para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo que cursan con distonía

El espectro de enfermedades metabólicas que pueden presentar distonía como síntoma predominante es muy

amplio, tal como se muestra en la Tabla V. Para alcanzar un diagnóstico bioquímico/molecular además de los datos aportados por la historia clínica, la edad de presentación, el sexo y la neuroimagen, deberemos partir del perfil de alteraciones bioquímicas que comprende desde leves anomalías de la analítica básica que nos permitan orientar el diagnóstico, hasta el estudio de los marcadores bioquímicos específicos de cada una de estas enfermedades.

Dada la heterogeneidad del conjunto de los errores congénitos que cursan con distonía, los hemos agrupado en dos grandes categorías:

1. Enfermedades del metabolismo intermediario.
2. Enfermedades lisosomales.

En el primer grupo, la alteración del metabolismo se traducirá en anomalías de los perfiles bioquímicos en líquidos biológicos (sangre, orina y/o LCR), que orientarán sobre las vías metabólicas afectadas y los puntos concretos de bloqueo, lo que permitirá confirmar los defectos por análisis enzimáticos y/o genéticos (Tabla VI). Por el contrario, en las enfermedades lisosomales que cursan con distonía, son los síntomas clínicos (hepatoesplenomegalia, mancha rojo cereza, etc.) y algunas alteraciones hematológicas (células globoides, espumosas o histiocitos azules) las que orientarán los defectos del metabolismo de las macromoléculas, que serán directamente confirmados enzimática y/o genéticamente (Tabla V).

En la mayor parte de enfermedades del metabolismo intermediario (acidurias orgánicas, aminoacidopatías, defectos del metabolismo de las purinas o de los metales) el análisis de metabolitos en sangre y orina será suficiente para orientar el diagnóstico (Tabla VI). El análisis del LCR podrá plantearse en una segunda fase del estudio y una vez descartadas las ECM más comunes que cursan con distonía. Únicamente en unos pocos defectos (neurotransmisores, defecto del transportador de glucosa) es indispensable la obtención de LCR, siendo necesario en este último defecto que la extracción sanguínea se haga en paralelo, para poder

Tabla V. Anomalías bioquímicas en los errores congénitos del metabolismo que cursan con distonía

Enfermedad metabólica	Sangre	Orina	LCR	Proteína	Gen
Acidurias orgánicas					
Glutárica	N/↑ Gly ↑glutarilcarnitina	↑glutárico/ ↑3-OHglutárico ↑glutarilcarnitina	n.p.	glutaril-CoA deshidrogenasa	GCDH
3-Metil glutacónica tipo III	n.d.	↑3-Metilglutacónico ↑3-Metilglutárico	n.p.	3-Metilglutacónil-CoA hidratasa Normal	OPA3
Propiónica	↑ Gly ↑propionilcarnitina	Hidroxipropiónico 3-Metilcátrico ↑ Gly ↑propionilcarnitina	n.p.	Propionil-CoA carboxilasa,	PCCA PCCB PCCAB
Metilmalónica	↑ Gly ↑propionilcarnitina	Metilmalónico, ↑ Glicina ↑propionilcarnitina	n.p.	Metilmalónil-CoA mutasa	MCM
Enfermedad del Jarabe de Arce	↑ Leu, Ile, Val	↑Cetoácidos de cadena ramificada ↑ Leu, Ile, Val	n.p.	BCKD	gen: E1α, β E2, E3

Tabla V. Anomalías bioquímicas en los errores congénitos del metabolismo que cursan con distonía

Enfermedad metabólica	Sangre	Orina	LCR	Proteína	Gen
Acidurias orgánicas					
Deficiencia de biotinidasa	↑ L, Ala	↑ L, Ala	n.p.	Biotinidasa	<i>BTD</i>
Etilmalónica	butirilcarnitina	↑Etilmalónico, butirilcarnitina	n.p.	SCAD	<i>ACADS</i>
2-L-hidroxiglutarica	n.d.	↑ 2-L-hidroxiglutarico	↑2-L-hidroxiglutarico	¿	<i>L2HGDH</i>
Metabolismo de los aminoácidos					
Def. CBS	↑tHcy, ↑Met, ↓Cys	↑tHcy, ↑ Met, ↓Cys	n.p.	CBS	<i>CBS</i>
Def. remetilación	↑tHcy, ↓Met	↑tHcy, ↓Cystat.	n.p.	MTHFR, MS, MSR	<i>MTHFR, MTR, MTRR</i>
Def. CblC	↑Hcy, ↓Met	↑tHcy, ↓Cystat. ↑AMM	n.p.	Inc C ¹⁴ -propionato Complementación	¿

Continuación de la tabla V.

Tabla V. Anomalías bioquímicas en los errores congénitos del metabolismo que cursan con distonía

Enfermedad metabólica	Sangre	Orina	LCR	Proteína	Gen
Metabolismo de las purinas					
S. Lesh-Nyhan	↑urato	↑urato	n.p.	HGPRT	HPRT1
Def. Adenilosuccinato liasa	↑SADO, ↑SAICAR	↑SADO, ↑SAICAR	n.p.	ADSL	ADSL
Enfermedades de los metales					
Def. S-Oxidasa / Cofactor Molibdeno	↑S-Cys, Tau, ↓Cys	↑Sulfito, S-Cys, Tau, ↓Cys	n.p.	Act. SO Complementación	SUOX, MOCS, GHP
E. Wilson	↓Cu, ↓CP	↑Cu	n.p.		ATP7B
E. Hallervorden-Spatz	n.p.	n.p.	n.p.	Def. pantothenate kinase	PANK2
Enfermedades del metabolismo energético					
S. Leigh,	↑L, Ala	↑L, Ala	↑L, Ala	Def. CRM, Def. PDH	mDNA, nDNA
MELAS,	↑L, Ala	↑L, Ala	↑L, Ala	Def. CRM	ND4, ND6, tRNA-leu

Continuación de la tabla V.

Tabla V. Anomalías bioquímicas en los errores congénitos del metabolismo que cursan con distonía

Enfermedad metabólica	Sangre	Orina	LCR	Proteína	Gen
Enfermedades del metabolismo energético					
LHON	↑L, Ala	↑L, Ala	↑L, Ala	Def. Complejo I	ND6, ND4
Def. PHD	↑L, P, Ala	↑L, Ala	↑L, P, Ala	Def. PDH	PDHA, PDHB, etc.
Def. MAT	↑3HB, AA	↑MHB, TG, MAA	n.p.	Def. MAT	ACAT1
Metabolismo de los neurotransmisores					
Met. pterinas	↑ / NPhe	↓N↓B(GTPCH) ↑N↓B(PTPS) ↑B(DHPR)	↓5HIAA ↓HVA	↓GTPCH, PTPS, DHPR	GCH1, PTS, QDPR
Def. TH	n.d.	n.d.	↓HVA ↓MHPG	n.d.	TH
Def. AADC	n.d.	nN/B	↓HVA, 5HIAA ↑3OMD	Act. AADC	DDC
Ac. 4-OH-butírica	n.d.	↑4-OH-butirato	↑4-OH-butirato	Act. SSADH	SSADH

Continuación de la tabla V.

Tabla V. Anomalías bioquímicas en los errores congénitos del metabolismo que cursan con distonía

Enfermedad metabólica	Sangre	Orina	LCR	Proteína	Gen
Otras enfermedades del metabolismo intermedio					
Deficiencia de GAMT	↑GA ↓Creatinina	↑GA↓Creatina ↓Creatinina ↑Urato/creat.	↓Creatinina	GAMT	GAMT
Def. transporte de glucosa	Glucosa N	n.d.	↓Glucosa, ↓L ↓G-LCR/GS	Inc. 3OMD-glucosa ↓GLUT1	SLC2A1
Enfermedades lisosomales					
GM1, GM2	n.d.	n.d.	n.p.	β galactosidasa	GLB1, GM2A
E. Gaucher	n.d.	n.d.	n.p.	glucocerebrosidasa	GBA
Niemann Pick C	n.d.	n.d.	n.p.	intr. colesterol	NPC1

n.d.: no se detectan alteraciones; n.p.: no procede la extracción de LCR.
 Continuación de la tabla V.

calcular la relación: glucosa LCR/glucosa sérica, que constituye el dato diagnóstico básico de la enfermedad. Tal como se indica en la Tabla VI, la mayor parte de las enfermedades congénitas que cursan con distonía una vez orientadas mediante los análisis básicos y especiales, pueden confirmarse por procedimientos enzimáticos y/o genéticos que permitirán el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

Así pues, el estudio bioquímico de un paciente con distonía causada por un posible ECM debe orientarse de acuerdo con las indicaciones clínicas, que determinarán la prioridad de unos análisis determinados de acuerdo con el fenotipo y las características del paciente (Tabla II).

Tabla VI. Estudios bioquímicos para el diagnóstico de un error congénito del metabolismo con distonía

<i>SANGRE</i>	<i>Parámetro bioquímico</i>	<i>Defecto metabólico</i>
Análisis básicos	Hemograma completo	Metabolismo del folato/B ₁₂
	Tiempo de protrombina	
	Equilibrio ácido-base, anion-gap	Acidurias orgánicas
	Glucosa	Transportador glucosa
	Calcio, fosfatos, magnesio	
	Transaminasas	Enfermedad de Wilson
	Urea, bilirrubina	
	Urato	Sulfito oxidasa, purinas
	Cu, ceruloplasmina	Enfermedad de Wilson
	Creatinina (enzimática)	Síntesis de creatina
	Amonio	Enf. mitocondriales, acidurias orgánicas
	Lactato, piruvato, L/P cuerpos cetónicos	

Tabla VI. Estudios bioquímicos para el diagnóstico de un error congénito del metabolismo con distonía

SANGRE	<i>Parámetro bioquímico</i>	<i>Defecto metabólico</i>
Análisis específicos	Aminoácidos	Aminoacidopatías, acidurias orgánicas
	Carnitina	Acidurias orgánicas
	Homocisteína total	Homocistinurias, metabolismo del folato/B ₁₂
	Biotinidasa	Deficiencia enzimática
	Dihidropteridina reductasa	Deficiencia enzimática
ORINA	<i>Parámetro bioquímico</i>	<i>Defecto metabólico</i>
Análisis básico	pH	Acidurias orgánicas
	Creatinina	Síntesis de creatina
	Urato (24 horas)	Síndrome Lesch-Nyhan
	Cu (24 horas)	Enfermedad de Wilson
	Cetoácidos	Ac. orgánicas, MSUD
	Sulfitest	Sulfito oxidasa, Co-Mo
Análisis específicos	Aminoácidos	Aminoacidopatías, acidurias orgánicas
	Ácidos orgánicos	Acidurias orgánicas
	Tiosulfato	Sulfito oxidasa, Co-Mo
	Homocisteína total	Homocistinurias
	Purinas	Metab. purinas
	Guanidinoacetato	Síntesis de creatina
	Pterinas	Síntesis de pterinas

Continuación de la tabla VI.

Tabla VI. Estudios bioquímicos para el diagnóstico de un error congénito del metabolismo con distonía

LCR	Parámetro bioquímico	Defecto metabólico
Análisis básicos	Glucosa (LCR/suero)	Transportador de glucosa
	Proteínas	Enf. mitocondriales
	Creatinina	Síntesis de creatina
	Amonio	Enf. mitocondriales, acidurias orgánicas
	Lactato, piruvato, L/P	
Análisis específicos	Aminoácidos	Aminoacidopatías, e.mit.
	Neurotransmisores	Met. neurotransmisores
	Ácidos orgánicos	Acidurias orgánicas
	Pterinas	Síntesis de pterinas

Continuación de la tabla VI.

Tratamiento

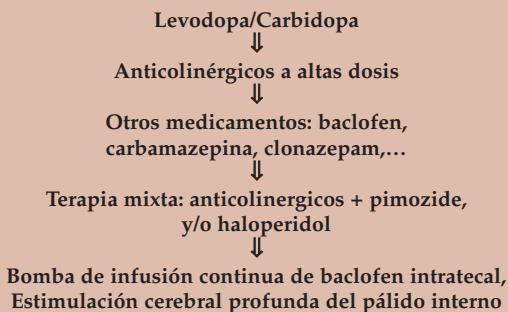
Hemos dividido este punto en dos apartados, analizando inicialmente el síntoma distonía en la infancia y a continuación el tratamiento, ya más específico del ECM, que se manifiesta entre otros síntomas por distonía.

Tratamiento sintomático de la distonía

Un ensayo con L-DOPA es mandatorio en todos los casos de distonía crónica generalizada o focal que crea importante disfunción puesto que si bien la indicación de L-DOPA es muy clara en las distonías idiopáticas, también se han publicado casos de distonía secundaria con buena respuesta a la L-DOPA (Tabla VII).

No existe una pauta terapéutica universalmente aceptada. Nuestra práctica habitual es comenzar con pequeñas dosis de L-DOPA (62,5-100 mg 2-3 veces al día) asociado con un inhibidor de la carboxilasa (carbidopa,

Tabla VII. Tratamiento sintomático de la distonía generalizada de origen metabólico



benzerazide). Esta dosis, administrada durante unos días, es generalmente suficiente para comprobar su eficacia y, en caso afirmativo, ser ajustada posteriormente. Sin embargo, casos con dudosa eficacia pueden requerir dosis más altas y mantenidas durante 2-3 meses, antes de concluir acerca de su eficacia.

En la situación más frecuente, es decir, cuando no se obtiene respuesta a L-DOPA, pueden ensayarse diversos medicamentos por el procedimiento de ensayo-error. Cada uno tiene su propia estrategia. Desde hace años muchos seguimos las recomendaciones de Fahn y de Marsden de usar dosis muy altas de trihexifenidil (Artane) cuya eficacia ha sido demostrada por ensayo a doble ciego aunque la experiencia nos ha enseñado que el niño no tolera dosis tan altas como los 80 mg recomendados por estos autores. La dosis inicial que nosotros aplicamos en el niño es 1,5 mg/día; y la vamos incrementando lentamente (0,5 mg/d por semana) hasta alcanzar dosis de 20 mg/día. Los efectos secundarios del trihexifenidil (sequedad de boca, constipación, visión borrosa, anorexia, confusión y psicosis) pueden fácilmente evitarse siempre y cuando la progresión de las dosis sea suficientemente lenta y adaptada a la idiosincrasia del individuo.

Si el trihexifenidil no mejora la clínica añadimos baclofen y si no hay respuesta, benzodicepinas o pimozide. Otros fármacos ensayados son la carbamazepina, haloperidol, fenotiazinas, amantadina, antidepressivos tricíclicos e incluso litio.

En casos graves, infusión continua de baclofen intratecal, un método de beneficio demostrado en el tratamiento de la espasticidad grave, puede ser útil especialmente si la distonía se asocia con espasticidad como ocurre, por ejemplo en la aciduria glutárica.

Una situación dramática son los status distónicos o tormenta distónica. El tratamiento de esta situación es muy difícil. Dado que las complicaciones bulbares y respiratorias son frecuentes es necesario el tratamiento en unidad de cuidados intensivos.

El efecto beneficioso sobre la distonía con estimulación crónica con alta frecuencia del núcleo talámico ventrolateral o del pálido interno es la técnica más prometedora actualmente.

La toxina botulínica es ampliamente usada en el tratamiento de distonías focales de cualquier etiología. Dado que las distonías metabólicas rara vez son focales, su uso en estos procesos es limitado, pero debe contemplarse en casos en los que zonas musculares concretas crean graves problemas.

La fisioterapia puede ser beneficiosa para prevenir o tratar retracciones musculares.

Opciones terapéuticas en los ECM con distonías

Los ECM que cursan con distonías y que disponen de alguna opción terapéutica constituyen un grupo heterogéneo clínica y bioquímicamente. Es importante considerarlos en primera intención en el diagnóstico diferencial dado que en muchas ocasiones la introducción precoz del tratamiento puede ser decisiva en el pronóstico.

¿En qué ECM con distonías existe alguna posibilidad terapéutica?

1. **Acidurias orgánicas:** acidurias propiónica, metilmalónica, leucinosis, déficit de biotinidasa y aciduria etilmalónica, aciduria 4-OH-butírica.
2. **Aminoacidopatías:** homocistinuria (además de la clásica se han de considerar como otras causas de hiperhomocisteinemia los defectos de la remetilación).
3. **Defectos de las purinas:** enfermedad de Lesch-Nyhan.
4. **Trastornos del metabolismo energético:** diferentes trastornos mitocondriales y déficit de MAT o metilacetoacetyl-CoA tiolasa (déficit de la cetolisis).
5. **Trastornos de los metales:** enfermedad de Wilson y de Hallervorden-Spatz.
6. **Defectos de los neurotransmisores:** defectos del metabolismo de las pterinas, de la vía dopaminérgica.
7. **Enfermedades lisosomales:** enfermedad de Gaucher.
8. **Otros:** déficit de creatina cerebral por deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT) y defecto del transporte cerebral de glucosa.

¿Qué opciones terapéuticas existen?

Podríamos diferenciar tres grandes grupos de tratamientos que a veces pueden asociarse entre sí en una misma enfermedad:

1. **No específico.** Constituye la base terapéutica de la mayoría de los trastornos del metabolismo intermediario: tratamiento dietético, vitaminas y cofactores.
 - a) Tratamiento dietético: en acidurias orgánicas, aminoacidopatías, algunos trastornos del metabolismo energético, déficit del transportador de glucosa y en el déficit de GAMT se

administra creatina además del tratamiento dietético oral.

- b) Vitaminas, cofactores: en acidurias orgánicas, aminoacidopatías, trastornos del metabolismo energético y algunos trastornos de los neurotransmisores como factor coadyuvante.
2. *Fármacos específicos*. Drogas que se dirigen al tratamiento de un trastorno en concreto.
 - a) Fármacos dirigidos a tratar la enfermedad de Wilson: Penicilamina, Zinc, Trientina.
 - b) Tratamiento de los déficits de neurotransmisores: L-Dopa+Carbidopa, otros agonistas dopaminérgicos, BH₄, 5-hidroxitriptófano, vigabatrina (en el déficit de SSDH o aciduria 4-OH-butírica).
 - c) Creatina en el déficit de creatina.
 3. *Terapia enzimática*: en la enfermedad de Gaucher.

¿Cómo es la respuesta al tratamiento?

En líneas generales el tratamiento va destinado a controlar globalmente la enfermedad con la consiguiente resolución o atenuación de la clínica y de las alteraciones biológicas. La respuesta que este tratamiento ejerce en el control de las distonías, es variable. Podríamos considerar tres tipos de respuestas: (Ver tabla VIII).

1. Normalización (o prevención de su aparición en ocasiones).
2. Respuesta parcial en grado variable.
3. Ausencia de respuesta (aunque sí pueda controlar otros aspectos de la enfermedad).

El tratamiento específico de cada trastorno viene resumido en la tabla VIII.

Tabla VIII. Tratamiento de los ECM que cursan con distonía

ECM	FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	VÍA	DIETA	RESPUESTA EN LAS DISTONÍAS
AMM	Carnitina Metronidazol OH cobalamina (vitamino-sensibles)	100-200 mg/kg/día 10-20 mg/kg/día 1-2 mg/día	Oral/par Oral Par	Hipoproteica	Normalización si tratamiento precoz e intensivo.
AP	Idéntico a AMM Biotina (vit-sens)	5-20 mg/día	Oral/par	Hipoproteica	Idem AMM.
Leucinosis	Tiamina (vit-sens)	10-15 mg/día	Oral/par	Hipoproteica	Idem AP y AMM.
Aciduria Glutárica	Carnitina	100-200 mg/kg/día	Oral/par	Hipoproteica	Nula o mejoría discreta.
Biotinidasa	Biotina	5-10 mg/día	Oral/par	Normal	Normalización si tratamiento precoz.
Etilmalónica (SCAD)	Riboflavina	100 mg/día	Oral/par	Evitar ayuno prolongado	Normalización en formas vit-sens.

AMM: aciduria metilmalónica; AP: aciduria propiónica; par: parenteral.

Tabla VIII. Tratamiento de los ECM que cursan con distonía

ECM	FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	VÍA	DIETA	RESPUESTA EN LAS DISTONÍAS
Homocistinuria	Piridoxina A. fólico Betaína	1 g/día 5-10 mg/día 150 mg/kg/día	Oral Oral Oral	Hipoproteica (si no vit-sens)	Un tratamiento óptimo evita su aparición.
MTHFR	Ácido fólico, piridoxina y Vit B12				
CblC	OH cobalamina Betaína	1 mg/día (2v/sem mínimo) 250 mg/kg/día	Par Oral	Hipoproteica si no responde a las vitaminas	Variable. Normalmente mejora.
Wilson	Penicilamina Piridoxina Zinc Trientina	1-1,5 g/kg/día 25 mg/día	Oral Oral Oral Oral		Puede evitar su aparición o mejorarlas si ya están presentes. Conocer efectos secundarios de todos ellos.

MTHFR: déficit de metiltetrahidrofolato reductasa; cb1c: déficit de cobalamina C (metabolismo intracelular de la cobalamina).
Continuación de la tabla VIII.

Tabla VIII. Tratamiento de los ECM que cursan con distonía

ECM	FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	VÍA	DIETA	RESPUESTA EN LAS DISTONÍAS
Cadena respiratoria	Cocktail vitamínico* Carnitina DCA	* 100-200 mg/kg/día 100-150 mg/kg/día	Oral/Par	Baja en hidratos de carbono	Puede mejorarlas pero suelen ser refractarias al tratamiento.
Def. MAT	no			Evitar ayuno	Se evitan si tto. precoz. A menudo irreversibles.
Lesch-Nyhan	Alopurinol				Nula. Mejora la nefropatía.
Déficit biopterinas	BH4 L-DOPA+Carbidopa 5OH Triptófano	2-20 mg/kg/día	Oral Oral Oral		La introducción precoz del tratamiento previene totalmente su aparición en el déficit de DHPR.
Neurotransmisores dopaminérgicos	Dopa+Carbidopa Piridoxina Agonistas dopaminérgicos	1-10 mg/kg/día dividido en 4-6 dosis	Oral	Normal	Mejoría variable. Normalización en la distonía dopa-sensible. Dosis no estandarizadas.

MAT: metilacetil-coA-tiolasa; Par: parenteral.
Continuación de la tabla VIII.

Tabla VIII. Tratamiento de los ECM que cursan con distonía

ECM	FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	VÍA	DIETA	RESPUESTA EN LAS DISTONÍAS
Ac. 4-OH-butírica	Vigabatrina	50 mg/kg/día	Oral	Normal	Mejoría variable. Pueden empeorar.
Gaucher 2 y 3	Aglucerasa		Par		Puede evitar su aparición o mejorarlas si ya están presentes.
Def. GAMT	Creatina monohidrato	350 mg/kg/día a 2 g/kg/día	Oral	Baja en Arg + suplementos Ornitina	Puede evitar su aparición o mejorarlas si ya están presentes. La dieta no se ha mostrado muy eficaz en la clínica.
Def. GLUT-1				Dieta Cetogénica	Atención, algunos anticonvulsivantes pueden empeorar la clínica.

Par: parenteral; complejo vitamínico: Riboflavina 3-20 mg/kg/día, sobre todo en el CI, tiamina 25-100 mg/kg/d, sobre todo en déficit de PDH, Vit C 50-60 mg/kg, sobre todo en el CI/III, Co Q10 10 mg/kg/día en CI, Kearns-Sayre y MELAS, Carnitina 100-200 mg/kg/día.

GAMT: guanidinoacetato metiltransferasa; Arg: arginina.

Continuación de la tabla VIII.

Conclusión global

En resumen, el tratamiento del niño con distonía causada por ECM requiere una especial atención por parte del equipo médico, así como la complicidad de la familia y, hasta donde sea posible, del paciente. Los profesionales deben de tener en cuenta en estos casos el carácter paliativo del tratamiento e informar adecuadamente a la familia sobre los objetivos y limitaciones del mismo. El planteamiento terapéutico de las distonías en los ECM pasa en primer lugar por el tratamiento de base de cada error en concreto, detectar y actuar rápida e intensivamente en las descompensaciones y asociar algún fármaco al manejo sintomático de éstas si fuera necesario. Es muy importante tratar aquellas enfermedades en las que el daño neurológico se puede prevenir, evitando por tanto la aparición posterior de distonías.

Conclusiones

Son numerosos los ECM del metabolismo que cursan con distonía como una de las manifestaciones principales. La fisiopatología es poco conocida y varios factores están implicados en la génesis del daño neuronal como responsables del cuadro distónico. Los profesionales que atienden estos pacientes deben conocer su existencia y la necesidad de iniciar un protocolo de estudio clínico-bioquímico y de neuroimagen que nos permita llegar pronto al diagnóstico. Con el empleo de un protocolo se pueden diagnosticar la mayoría de ECM responsables de un cuadro de distonía de origen metabólico y, a partir de aquí, iniciar un tratamiento muchas veces sintomático, pero en otras ocasiones etiológico, que puede evitar complicaciones mayores. A su vez el diagnóstico precoz permitirá en muchas ocasiones dar un consejo genético y la posibilidad de diagnóstico prenatal.

Referencias

1. Barkovich AJ. Neuroimagenología Pediátrica. Ed. Journal Buenos Aires, 2001.
2. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Torsion dystonia: a double-blind prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl *Neurology* 1986; 36, 160-164.
3. Fahn S Concept and classification of dystonia. In *Advances in Neurology* vol 50, Dystonia 2. Ed S Fahn et al Raven Press. New York 1988 pag 2.
4. Fahn S High dosage anticholinergic therapy in dystonia *Neurology* 1983; 33,1255-1261.
5. Fahn S, Manji H, Howard RS, Miller DH, Hirsch NP, Carr L, Bathia K, Quinn N, Marsden CD Status dystonicus: the syndrome and its management *Brain* 1998; 141: 243-252.
6. Fernandes J, Saudubray JM, van der Berghe G. "Inborn errors of metabolism". Springer, 2000.
7. Fernández-Álvarez E, Aicardi J. Movement disorders in children Mac Keith Press London 2001.
8. Fernández-Álvarez E. Frecuencia de los trastornos del movimiento en el niño. *Rev Neurol* 2000; 30: 635-640).
9. Fletcher NA, Thompson PD, Scadding JW, Marsden CD Successful treatment of childhood onset symptomatic dystonia with levodopa *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 865-867.
10. Gascon GG, Ozand PT, Brismar J. "Movement disorders in childhood organic acidurias. Clinical, neuroimaging, and biochemical correlations". *Brain Dev.* 1994 Nov; 16 Suppl:94-103.
11. Marsden CD The treatment of dystonia In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 2* London: Butterworths 1987: 359-382; Marsden CD, Marion MH, Quinn N The treatment of severe dystonia in children and adults *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984; 47,1166-1173.
12. Morris JGL, Jankelowitz SK, Fung VSC, Clouston PD, Hayes MW, Grattan-Smith P Athetosis I: historical considerations *Mov Disord* 2002; 17: 1278-1280.
13. Saudubray J-M, Charpentier Ch. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algoritms. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (de): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, 2001. Chapter 66; pp:1327-1403.
14. Yianni J, Bain P, Giladi N, Auca M, Gregory R, Joint C, Nandi D, Stein J, Scott R, Aziz T Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit *Mov Disord* 2003; 18: 436-442.