

Distonía temprana poco frecuente (DYT16) en una niña portuguesa

Sónia Almeida ^a, Maria A. Rangel ^b, Carlos Neiva ^b, Inês Carrilho ^c, Miguel Leão ^d, Fátima Santos ^b, Marta Vila Real ^b

^a Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro. ^b Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia. ^c Centro Materno Infantil do Norte. Centro Hospitalar do Porto. ^d Hospital Pediátrico Integrado. Centro Hospitalar e Universitário de São João. Oporto, Portugal.

Correspondencia: Dra. Sónia Almeida. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Avenida Doutor Artur Ravara. 3810-193 Aveiro, Portugal.

E-mail: sonimalmeida@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 12.04.18.

Cómo citar este artículo: Almeida S, Rangel MA, Neiva C, Carrilho I, Leão M, Santos F, et al. Distonía temprana poco frecuente (DYT16) en una niña portuguesa. *Rev Neurol* 2018; 66: 434.

© 2018 Revista de Neurología

La distonía de inicio temprano es uno de los trastornos del movimiento más comunes en la infancia, con una prevalencia de 2 a 50 casos por millón [1]. Sin embargo, el reconocimiento de la distonía probablemente esté infraestimado debido a la marcada heterogeneidad fenotípica y las múltiples etiologías. Las distonías pueden ser adquiridas o hereditarias, la mayoría con un patrón autosómico dominante. Se han identificado alrededor de 30 *loci* (DYT1 a DYT27), algunos de ellos recientemente [2]. La investigación etiológica debería guiarse por los hallazgos clínicos [1].

Niña de 8 años, evaluada por primera vez a los 4 años y con historial de posible distonía desde los 2 años. Los padres eran consanguíneos, de ascendencia brasileña. Referían tener un primo con distonía. El parto transcurrió sin incidentes, los hitos del desarrollo motor fueron normales, pero mostraba un retraso en la adquisición del habla. En la primera evaluación, con 4 años de edad, presentaba involuntaria extensión de la muñeca y flexión de los dedos de la mano derecha después de movimientos repetidos. Los síntomas progresaron lentamente y, dos años más tarde, tuvo distonía en la pierna; describía dolor en las extremidades inferiores y el examen neurológico reveló aducción involuntaria de la

pierna derecha al caminar y extensión del dedo gordo derecho y flexión de los otros dedos. Poco después, desarrolló distonía oromandibular, lingual y laríngea, y se observó distonía axial, con cierta anterocollis primero y, más tarde, laterocollis derecha y escoliosis. Los reflejos tendinosos profundos eran rápidos y durante el seguimiento desarrolló una leve rigidez generalizada. Dado que se le diagnosticó distonía generalizada de inicio temprano, la evaluación inicial incluyó estudios metabólicos e inmunológicos básicos, una electromiografía y una resonancia magnética cerebral a los 4 años, todo con resultado normal. La evaluación posterior incluyó análisis genético para la exclusión de las distonías de inicio temprano más frecuentes, DYT1 y DYT6 (mutaciones en *TOR1* y *THAP1*, respectivamente). Tras ese estudio, a los 6 años se realizó una segunda resonancia magnética cerebral con espectroscopia y una punción lumbar para evaluar trastornos de los neurotransmisores y realizar un estudio metabólico, sin hallazgos anormales. Debido al parkinsonismo, se la evaluó por DYT12 (mutación en *ATP1A3*), que también fue negativo. Tras esa evaluación, se remitió a la paciente a consulta genética, donde se diagnosticó DYT16 mediante el hallazgo de una variante patogénica homocigótica c.665C>T en el exón 7 del gen *PRKRA*. Actualmente sigue terapia del habla y fisioterapia. En la escuela, cuenta con un programa adaptado y un ordenador para escribir. Se produjo una ligera mejoría del parkinsonismo con la administración de levodopa-carbidopa.

Se comunica un caso genéticamente confirmado de DYT16, con inicio temprano de distonía generalizada. DYT16, a diferencia de la mayoría de distonías, tiene un patrón autosómico recesivo. Se describió por primera vez en 2008 [3] y hasta la fecha se han publicado 15 casos de siete familias. Cuatro de las siete familias son brasileñas, una de ellas de ascendencia portuguesa; una familia es estadounidense y dos son europeas [3-7]. En 13 casos, la mutación fue la misma que ahora [3,5-7]. En nuestro caso, la distonía comenzó en las extremidades y progresó a axial y craneal con distonía oromandibular y laríngea. El parkinsonismo se notó más tarde. La presentación era consistente con el fenotipo DYT16 previamente descrito, a pesar de que los

signos de parkinsonismo y piramidales no estaban presentes en todos los casos [1-7]. En nuestro caso, la edad de presentación fue más temprana que la mayoría, al igual que dos pacientes brasileños [3]. Este caso también pone énfasis en la investigación etiológica secuencial, comenzando con las causas tratables y más frecuentes de distonía. DYT1 y DYT6 constituyen las principales distonías hereditarias con inicio en la infancia y son fenotípicamente similares a DYT16 con distonía aislada. DYT1 a menudo comienza en una extremidad, pero generalmente no afecta los músculos de la laringe y el cráneo. DYT6, como DYT16, involucra músculos laríngeos, pero con menos gravedad [1]. DYT16 con parkinsonismo se asemeja a DYT5, DYT11 o DYT12, pero la falta de respuesta a la levodopa, la ausencia de mioclonía y el inicio no súbito, respectivamente, ayuda a diferenciar DYT16 de estos tipos de distonía [3].

DYT16 debe considerarse en todos los niños con distonía generalizada de inicio temprano, especialmente en aquellos pacientes con afectación laríngea, axial y del tronco, con o sin parkinsonismo [1,5]. El diagnóstico definitivo sólo puede alcanzarse con el uso de herramientas moleculares [1].

Bibliografía

1. Camargos S, Lees AJ, Singleton A, Cardoso F. DYT16: the original cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1012-4.
2. Monteiro A, Massano J, Leão M, Garret C. Genetic study of primary dystonias: recommendations from the Centro Hospitalar São João Neurogenetics Group. *Acta Med Port* 2017; 30: 340-6.
3. Camargos S, Scholz S, Simón-Sánchez J, Lewis P, Hernandez D, Ding J, et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet Neurol* 2008; 7: 207-15.
4. Aguiar PC, Borges V, Ferraz HB, Ozeliuz LJ. Novel compound heterozygous mutations in PRKRA cause pure dystonia. *Mov Disord* 2015; 30: 877-8.
5. Lemmon ME, Lavenstein B, Applegate CD, Hamosh A, Tekes A, Singer HS. A novel presentation of DYT16: acute onset in infancy and association with MRI abnormalities. *Mov Disord* 2013; 28: 1937-8.
6. Zech M, Castrop F, Schormair B, Jochim A, Wieland T, Gross N, et al. DYT16 revisited: exome sequencing identifies PRKRA mutations in a European dystonia family. *Mov Disord* 2014; 29: 1504-10.
7. Quadri M, Olgiasi S, Sensi M, Gualandi F, Groppo E, Rispoli V, et al. PRKRA mutation causing early-onset generalized dystonia-parkinsonism (DYT16) in an Italian family. *Mov Disord* 2016; 31: 765-7.