

***Estudios fisiopatológicos en distonías***

Gómez Fernández Lázaro,\* Maragoto Rizo Carlos,\*

López Flores Gerardo,\* Padilla Puentes Elizabeth\*

**RESUMEN**

**Introducción:** La distonía es un síndrome caracterizado por una contracción muscular sostenida, con movimientos lentos, repetitivos y posturas anormales; puede ser el resultado de un desequilibrio en el balance entre la excitación y la inhibición.

**Objetivos:** Presentar el estudio de dos grupos de pacientes con distonías (focales y generalizadas), explorando aspectos relacionados con la excitabilidad cortical y la organización somatotópica en el área motora primaria. **Pacientes y métodos:** Se seleccionaron 30 pacientes con distonía focal (DF) y 10 con distonía generalizada idiopática (DGI). Se calculó el umbral de excitación motor con estimulación magnética transcraneal (EMT), y se efectuó un mapeo de las respuestas motoras obtenidas con EMT (en DF); en pacientes con DG se evaluó la duración del periodo silente electromiográfico (PSEM) con EMT, y el efecto de la palidotomía bilateral realizada por métodos estereotácticos; con seguimiento a los tres, seis, 12, 24 y 36 meses de evolución posquirúrgica. Se estudió también un grupo control de 10 sujetos sanos, para completar el análisis estadístico. **Resultados:** Se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en cuanto al área de respuestas en el hemisferio contrario a la extremidad sintomática; y en el umbral motor activo en los pacientes con DF. En los pacientes con DG se destacó el acortamiento de la duración del PSEM. La cirugía provocó cambios clínicos favorables desde el primer mes postoperatorio, y un incremento en la duración del PSEM. **Conclusiones:** La distonía es una forma maladaptativa de neuroplasticidad que se expresa a través de una disfunción en el balance excitatorio/inhibitorio en circuitos motores cortico-subcorticales.

**Palabras clave:** distonía, fisiopatología, neuroplasticidad, palidotomía

***Physiopathological studies in dystonias*****ABSTRACT**

**Introduction:** Dystonia is a syndrome characterised by sustained muscle contractions which frequently cause twisting and repetitive movements or abnormal postures; it could be the result of an imbalance of excitation and inhibition. **Objectives:** To present the results of 2 studied groups of patients with focal and generalized dystonias, in whom we explored different aspects related to cortical excitability and somatotopic organization in primary motor area. **Patients and methods:** We selected 30 focal dystonic patients(FD) and 10 with generalized idiopathic dystonia (GID). In all of them, motor threshold with transcranial magnetic stimulation(TMS) was calculated and in patients with FD a motor mapping with TMS procedure was carried out. Patients with GID were explored to evaluate the total duration of the electromyographic silent period (EMGSP) with TMS; and the effects of bilateral pallidotomy performed by stereotactic surgery before and 1, 3, 6, 12, 24 and 36 months after of surgery. Ten healthy control subjects were included in the investigation in order to complete the statistical analysis. **Results:** It was demonstrated the presence of statistically significant differences in motor area with responses to TMS in patients with FD ( $p < 0.05$ ) in the contralateral hemisphere to the symptomatic limb; the behaviour of the active motor threshold also was different in patients compared to control subjects. GID patients had shorter EMGSP than control subjects ( $p < 0.05$ ); surgery induced favourable clinical changes, and an increment in the duration of the EMGSP. **Conclusion:** Dystonia is a maladaptive form of neuroplasticity which is expressed via a dysfunction in the excitatory/inhibitory balance in cortical and subcortical motor circuits.

**Key words:** Dystonia, pathophysiology, neuroplasticity, pallidotomy.

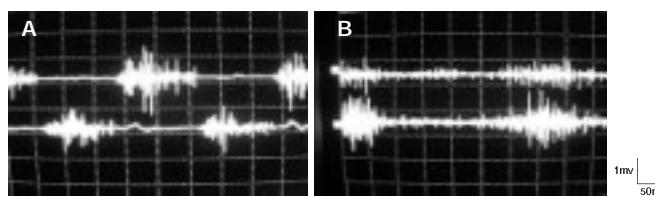
**INTRODUCCIÓN**

La distonía constituye un signo y a la vez un síndrome caracterizado por una contracción muscular mantenida, que frecuentemente da lugar a movimientos lentos, repetitivos y sostenidos que llevan frecuentemente a adoptar posturas anormales (Figura 1).<sup>1</sup> Resultan llamativos los trucos sensoriales (“sensory tricks”) que utilizan algunos pacientes para aliviar temporalmente los movimientos distónicos; éstos consisten en general en la realización de algunas maniobras basadas en la aplicación de estímulos táctiles o propioceptivos.<sup>2-4</sup>



Figura 1. Paciente con distonía cervical.

\* Laboratorio de Electromiografía y Estimulación Magnética Transcraneal. Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana. Cuba.



**Figura 2.** Registro de EMG superficial en músculos extensor común de los dedos y flexor superficial de los dedos durante el movimiento voluntario en: **A.** Sujeto control; **B.** Paciente con distonía focal de la extremidad superior (co-contracción).

Más de 70% de los casos con distonía son de etiología idiopática o primaria, con una prevalencia de alrededor de 15.2 por cada 100,000 habitantes,<sup>5,6</sup> en su mayor parte son formas focales. Se conoce que estas cifras pueden ser más altas en algunas etnias (judíos azkenazis).<sup>7</sup>

El fenómeno distintivo en un paciente con distonía es la presencia de una contracción simultánea entre agonistas y antagonistas (co-contracción) durante la realización de un movimiento voluntario (Figura 2), con reclutamiento ocasional de músculos vecinos que no participan normalmente en la realización del mismo (“overflow”). Este fenómeno es la expresión de un defecto en los mecanismos de inhibición recíproca a nivel espinal y/o cortical.<sup>8</sup>

Existen evidencias científicas sobre la existencia de una integración anormal de la información sensorial en pacientes con distonías, incluyendo alteraciones en la discriminación temporo-espacial para estímulos superficiales y profundos, y patrones de organización topográfica anormales;<sup>9,10</sup> como expresión sistémica de las modificaciones en los campos receptivos de algunos grupos neuronales. Todos estos elementos pueden ser interpretados como el desarrollo de un fenómeno neuroplástico negativo o maladaptativo, que se expresa principalmente en la corteza cerebral, sobre la base de un mal funcionamiento de estructuras subcorticales, principalmente de ganglios basales.<sup>11-13</sup>

En el presente trabajo se presentan los resultados de un estudio realizado a pacientes con distonías, y una revisión de los aspectos esenciales que se describen en la literatura concernientes a sus bases fisiopatológicas, partiendo del punto de vista de que se trata de un fenómeno neuroplástico maladaptativo en el que existen modificaciones en el balance excitatorio-inhibitorio de estructuras cerebrales.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron al azar 30 pacientes con distonía focal, todos derechos (DF; espasmo del escribiente) y 12 con distonía generalizada idiomática (DGI, criterios). En

todos los pacientes se realizaron estudios de excitabilidad cortical de áreas motoras, mediante el cálculo del umbral de excitación motor con estimulación magnética transcraneal (EMT) utilizando un estimulador MagPro (DANTEC) acoplado a un electromiógrafo (Neuropack Σ, Nihon Kohden), con registros sobre el músculo primer interóseo dorsal(PID).

En el primer grupo se efectuó también un mapeo de las respuestas motoras obtenidas con EMT sobre el PID en estado de reposo utilizando 120% del umbral motor calculado en estado de reposo, siguiendo la metodología recomendada por la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica.<sup>14</sup> La misma metodología se utilizó en 10 sujetos controles sanos, que participaron voluntariamente en el experimento para servir como patrón normal a los efectos del análisis estadístico. Adicionalmente en cinco sujetos de cada grupo se efectuaron registros de resonancia magnética funcional, durante la escritura repetitiva de la frase: “cultivo una rosa blanca”, para contrastar este resultado con el obtenido en el mapeo motor con EMT.

En el grupo de pacientes con DGI se evaluó además del umbral de excitación motor en reposo, la duración total del periodo silente electromiográfico obtenido con EMT utilizando el mismo criterio de intensidad de estimulación antes expuesto, mientras el sujeto mantenía una contracción voluntaria máxima, lo cual se controló por monitoreo electromiográfico simultáneo. En este grupo cuatro pacientes fueron tratados quirúrgicamente (palidotomía posterovernal selectiva bilateral), y en los mismos se repitió el procedimiento evaluativo a los tres, seis, 12, 24 y 36 meses de evolución posquirúrgica. Además de ello se analizó la correlación entre los parámetros electrofisiológicos y los cambios en la puntuación de la escala de Burke-Marsden y Fahn.<sup>8,15</sup>

Los datos fueron analizados utilizando métodos no paramétricos de Wilcoxon para series pares y U de Mann Whitney, con  $\alpha = 0.05$ , contenidos en el paquete estadístico Statistica 6.1 (StatSoft, inc).

Se recogió por escrito el consentimiento informado de todos los participantes en la investigación, y todos los procedimientos se rigieron por un protocolo de investigación aprobado por el comité científico y ético local de la institución.

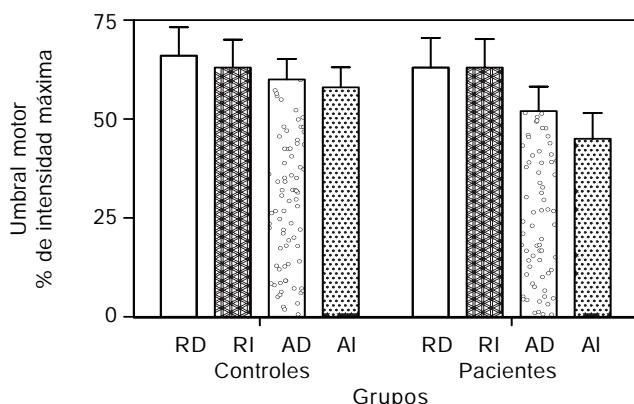
## RESULTADOS

### Pacientes con distonía focal (DF)

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento del umbral motor en reposo entre el grupo de pacientes con DF y los controles,

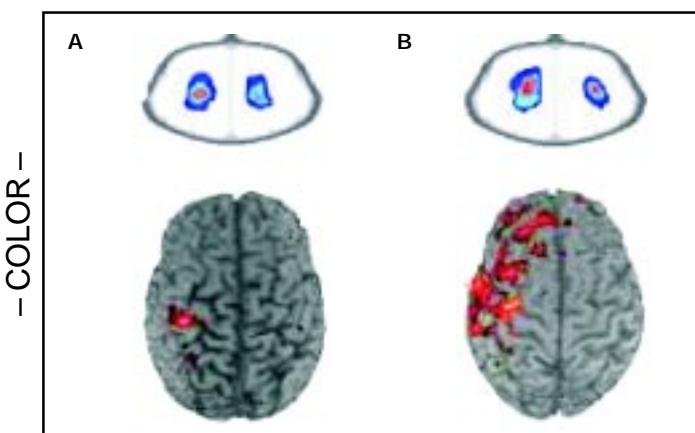
pero sí cuando el umbral se determinó con una ligera activación del músculo en estudio (Figura 3), en este caso se evidenció la existencia de diferencias significativas entre hemisferios, siendo el hemisferio izquierdo el de más bajo umbral.

El análisis comparativo de los resultados del mapeo motor en reposo evidenció también la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los valores de área con respuestas motoras posterior a aplicar el estímulo magnético (Wilcoxon,  $p < 0.05$ ); no así en los controles, a pesar de que se identificaron también asimetrías, éstas no alcanzaron valores con significación estadística (Figura 4).



R: Reposo. A: Activo. D: Derecho. I: Izquierdo

**Figura 3.** Umbral motor en reposo y durante la activación en pacientes con DF y controles. La identifica la condición durante el registro y el hemisferio estimulado. \* Diferencias estadísticamente significativas (test de Wilcoxon,  $p < 0.05$ ).



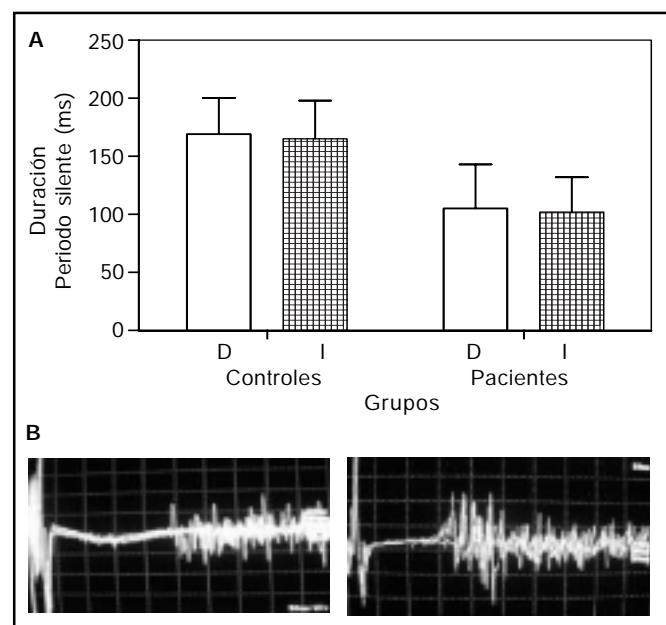
**Figura 4.** Resultados del mapeo motor con EMT (arriba), y durante la escritura en un paradigma de resonancia magnética funcional (abajo). **A.** Sujeto control sano. **B.** Paciente con distonía focal de tipo espasmo del escribano.

La asimetría identificada siempre respondió al hecho de que en la mayor parte de los sujetos con DF las respuestas en la extremidad afectada fueron evocadas en un mayor número de sitios de estimulación que en los controles. Este comportamiento no fue uniforme en todos los casos, pues en algunos la asimetría no era tan evidente como la mostrada en la figura 4, y la distribución de los puntos con respuestas era muy similar a la observada en sujetos normales.

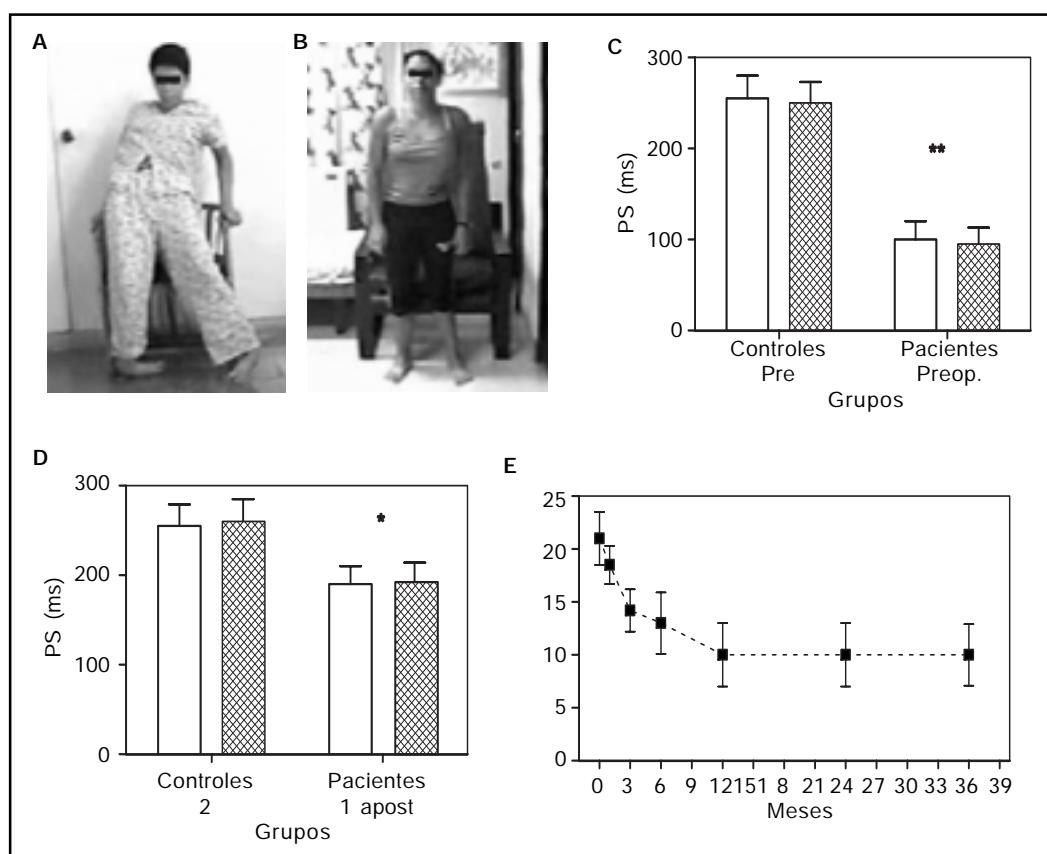
### Pacientes con distonía generalizada idiopática(DGI)

No se identificaron diferencias significativas en cuanto al umbral motor en reposo ni en activación entre pacientes y controles ( $U$  de Mann-Whitney,  $p > 0.05$ ), pero el comportamiento individual fue muy heterogéneo, observando individuos con bajos y altos umbrales. Sin embargo, el comportamiento del periodo silente electromiográfico posterior a la estimulación transcraneal fue muy diferente entre estos grupos; presentó valores significativamente inferiores en el grupo de pacientes, en los dos hemisferios (Figura 5).

En el grupo de pacientes operados se observaron cambios significativos en el cuadro clínico, con modificaciones sustanciales en la escala clínica (Figura 6), estadísticamente demostrables desde el primer mes de



**Figura 5.** **A.** Diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedios de duración del periodo silente en el EMG en pacientes y controles. **B.** Ejemplo de registro en un sujeto control y C. Un paciente con DGI.



**Figura 6.** Paciente con DGI **A.** antes y **B.** después de la palidotomía bilateral. **C.** Efecto de la palidotomía bilateral sobre el periodo silente en un grupo de cuatro pacientes con DGI antes de la cirugía. **D.** Un año después de la cirugía. (Mann-Whitney U test, \*\* p < 0.01 y \* p < 0.05). **E.** Comportamiento de la incapacidad según la escala de Burke-Marsden-Fahn (BMF).

postoperados, y que continuó con una tendencia al mejoramiento casi lineal hasta el año de la cirugía, hasta alcanzar una fase estable, de meseta entre el año y los tres años, según el seguimiento realizado. Igualmente se identificaron cambios significativos en la duración del periodo silente, aunque se mantuvo al año de evolución su diferenciación con respecto a los sujetos controles.

## DISCUSIÓN

Existen en los pacientes distónicos una serie de alteraciones debidas a un cambio en el balance excitatorio-inhibitorio en circuitos motores cortico-subcorticales, con establecimiento de patrones organizativos anormales o maladaptativos que pueden ser caracterizados desde el punto de vista funcional con técnicas electrofisiológicas o de imágenes funcionales.<sup>16-20</sup> Una conclusión bastante replicable se puede encontrar en aquellos estudios en los que se explora la integración sensorimotora en pacientes distónicos, todos concuerdan en que existe una disfunción en la integración de la información aferente, especialmente propioceptiva. Este mal procesamiento de la información sensorial probablemente sea la resultante de la disfunción en ganglios basales algo distante del clásico modelo de tras-

torno hiperkinético e hipokinético que se aceptaba décadas atrás, siendo evidente que existen alteraciones no sólo en la frecuencia de descarga de las neuronas en los núcleos de saluda de los ganglios basales, sino también alteraciones en sus patrones de descarga y en la sincronía con que lo hacen.<sup>21</sup> Pero no es su única consecuencia, pues paralelamente se han descrito otras alteraciones en la distribución de las respuestas evocadas en corteza cerebral, y modificaciones en las proyecciones cortico-motoneuronales, que hacen planteable la existencia de cambios en la representación somatotópica en áreas primarias somestésicas y motoras, y en sus respuestas fisiológicas ante diferentes intervenciones experimentales.<sup>22,23</sup>

Es conocido en la mayor parte de los pacientes que el trastorno distónico se exacerba con los movimientos, quizás por ello sea más útil la exploración de muchos aspectos fisiológicos de vías y circuitos motores durante el movimiento, y no en estado de reposo como convencionalmente se realizan muchos estudios electrofisiológicos. Ésta es quizás la razón por la cual en nuestro grupo de pacientes con DF se observaron sólo diferencias en los valores del umbral motor mientras mantenían una ligera contracción del músculo en registro, y o en estado de reposo. Aunque en la mayor parte de la lite-

ratura no se ha explorado esta variante para el cálculo del valor umbral, existen algunas descripciones con hallazgos similares en distonías y otros trastornos motores, e incluso experimentos en sujetos normales con resultados muy interesantes explorando la simetría cerebral.<sup>24,25</sup>

Nuestros resultados también aportan elementos en favor de que al menos en las formas focales, en este caso en el espasmo del escribiente; hay modificaciones en la representación somatotópica en el área motora primaria en conexión con la extremidad superior afecta; esta asimetría no se justifica por la preferencia manual, pues no alcanza valores de significación estadística en sujetos sanos. Algunos de estos procedimientos, como es lógico, son extremadamente difíciles de llevar a cabo en pacientes con formas generalizadas, pues el control cefálico es crucial para el marcaje de los punto de estimulación, especialmente cuando se trata de realizar algún tipo de cartografía; por ello en nuestro caso nos limitamos a evaluar el umbral de excitación y la duración del período silente electromiográfico durante una contracción máxima. Los resultados mostraron claramente que existen diferencias significativas entre sujetos normales y pacientes con DGI, poniendo en evidencia la presencia de una disfunción inhibitoria en los circuitos corticales. Es posible que la excitación y la inhibición de la forma que se explora con la TMS respondan a grupos neuronales diferentes a nivel cortical;<sup>26</sup> siendo disfuncionales ambas, lo cual puede parecer aparentemente una contradicción, pero no lo es, porque es importante recordar que es el resultado de la sumación temporo-espacial de potenciales excitatorios e inhibitorios lo que en última instancia determinará si se propaga o no un potencial de acción.

Resultan muy llamativos los resultados clínicos y electrofisiológicos de la palidotomía en los pacientes con DGI, sin que se pueda definir una relación clara entre un efecto y otro, al parecer ambos reflejan la tendencia al establecimiento de un estado funcional más parecido al normal, mejorando la capacidad inhibitoria en corteza cerebral. Curiosamente la mejoría en la escala clínica es bien pronunciada hasta los seis meses, y continúa hasta los 12 meses, momento a partir del cual se establece una fase de meseta sin cambios apreciables. Este comportamiento ha sido descrito de forma similar en pacientes en recuperación después de sufrir un infarto cerebral;<sup>27</sup> y quizás esto represente una ventana terapéutica que aún no sabemos utilizar de forma óptima.

## CONCLUSIONES

El trastorno distónico es una forma maladaptativa de la neuroplasticidad que se expresa a través de una disfunción en el balance excitatorio/inhibitorio en circuitos motores cortico-subcorticales.

## REFERENCIAS

- Marsden CD HMBS. *The natural history of idiopathic torsion dystonia*. In: Eldridge RFS (ed.). *Dystonia. Advances in neurology*. New York: Raven Press; 1976, p. 177-87.
- Wissel J, Müller J, Ebersbach G, Poewe W. *Trick maneuvers in cervical dystonia: investigation of movement- and touch-related changes in polymyographic activity*. Mov Disord 1999; 14: 994-9.
- Fahn SHMDM. *Dystonia 4. Adv Neurol*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Lo SE, Gelb M, Frucht SJ. *Geste antagonistes in idiopathic lower cranial dystonia*. Mov Disord 2007; 22: 1012-17.
- ESDE Collaborative Group. *Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia*. Neurology 1999; 53: 1871-3.
- Pekmezovic T INSMNDSTRRKV. *Prevalence of primary lateonset focal dystonia in the Belgrade population*. Mov Disord 2003; 18: 1389-92.
- Almasy L, Bressman S, de Leon D, Risch N. *Ethnic variation in the clinical expression of idiopathic torsion dystonia*. Mov Disord 1997; 12: 715-21.
- Berardelli A, Rothwell J, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. *The pathophysiology of primary dystonia*. Brain 1998; 121: 1195-12.
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. *Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand*. Ann Neurol 1998; 44: 828-31.
- Byl NN, Merzenich MM, Cheung S, Bedenbaugh P, Nagarajan SS, Jenkins WM. *A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex*. Phys Ther 1997; 77: 269-84.
- Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. *Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 493-8.
- Galardi G, Perani D, Grassi F, et al. *Basal ganglia and thalamocortical hypermetabolism in patients with spasmodytic torticollis*. Acta Neurol Scand 1996; 94: 172-6.
- Loureiro G, Meunier S, Vidalhet M, Simonetta-Moreau M. *Impaired modulation of motor cortex excitability by homonymous and heteronymous muscle afferents in focal hand dystonia*. Mov Disord 2007; 22: 523-7.
- Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, et al. *Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1999; 52: 171-85.
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. *Validity and reliability of the rating scale for the Primary Torsion Dystonias*. Neurology 1985; 35: 73-7.
- Grunewald RA, Yoneda Y, Shipman JM, Sagar HJ. *Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing?* Brain 1997; 120: 2179-85.
- Hierholzer J, Cordes M, Schelosky L, et al. *Dopamine D2 receptor imaging with iodine-123-iodobenzamide SPECT in idiopathic rotational torticollis*. J Nucl Med 1994; 35: 1921-7.
- Ibanez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M. *Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp*. Neurology 1999; 53: 96-105.
- Ikeda A, Shibusaki H, Kaji R, et al. *Abnormal sensorimotor integration in writer's cramp: study of contingent negative variation*. Mov Disord 1996; 11: 683-90.
- Munchau A, Mathen D, Cox T, Quinn NP, Marsden CD, Bhatia KP. *Unilateral lesions of the globus pallidus: report of four patients presenting with focal or segmental dystonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 494-8.
- Vitek JL. *Pathophysiology of Dystonia: a neuronal model*. Mov Disord 2002; 17: S49-S62.

22. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003; 126: 2586-96.
23. Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999; 52: 529-37.
24. Civardi C, Cavalli A, Naldi P, Varrasi C, Cantello R. Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 624-9.
25. Byrnes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998; 121: 977-88.
26. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 1996; 496: 873-81.
27. Duncan PW GLMDDGFJ. Measurement of motor recovery after stroke. *Stroke* 1992; 23: 1084-9.



**Correspondencia:** Dr. Lázaro Gómez Fernández.  
Lab. EMG-EMT. CIREN. Av. 25 No.15805.  
Playa 11300. C. Habana. Cuba.  
E-mail: lazarog@neuro.ciren.cu