



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
I.S.S.S.T.E
SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

"DETERMINACIÓN DE ACIDO HOMOVANILICO EN LIQUIDO
CEFALORRAQUIDEO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DISTONÍA PRIMARIA GENERALIZADA DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE"

T E S I S P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R E L D I P L O M A
D E L A S U B E S P E C I A L I D A D E N
N E U R O L O G Í A P E D I A T R I C A
P R E S E N T A :
D R A . M A Y A N I N V A C A C A S T R O

ASESOR:
DRA. ELSA SOLORZANO GOMEZ



MÉXICO, D.F.

2009

Numero de protocolo: 046.2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A MI ESPOSO, HÉCTOR, POR SU APOYO
INCONDICIONAL Y PACIENCIA EN
TODO MOMENTO.

A MI HIJO POR SER YA PARTE DE NUESTRAS
VIDAS Y EL MOTIVO MÁS IMPORTANTE
PARA LUCHAR Y SER MEJORES CADA DÍA.

A MI MAESTRA, DRA. SOLORZANO POR ESA
GRAN ENSEÑANAZA, POR SU CONFIANZA,
POR SU AMISTAD.

A MI MAESTRO
DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA
CREER EN MI Y SU SABIDURIA.

Dr. Mauricio Di Silvio López

Subdirector de enseñanza e investigación del CMN 20 de noviembre

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma

Profesor titular del curso de neurología pediátrica. Jefe del servicio de neurología pediátrica.

Asesor de trabajo

Dra. Elsa Solórzano Gómez

Asesor e investigadora principal del trabajo

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

Asesor de trabajo

Dra. Mayanín Vaca Castro

Médico residente de segundo año de neurología pediátrica

INDICE

| | |
|--------------------|-------|
| RESUMEN | 1-2 |
| HIPOTESIS | 3 |
| OBJETIVO | 3 |
| INTRODUCCION | 4-8 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 9 |
| RESULTADOS | 10 |
| DISCUSION | 11-12 |
| CONCLUSION | 13 |
| ANEXOS | |
| TABLA 1 | 14 |
| GRAFICA 1 | 15 |
| BIBLIOGRAFIA | 16 |

RESUMEN

Introducción: La Disonía es un trastorno hipercinético del movimiento caracterizado por contracciones involuntarias, sostenidas o intermitentes, que causan retorcimiento y movimientos repetidos, posturas anormales o ambos. Se conocen 15 tipos de distonías primarias generalizadas: Los tipos 5 y 14 muestran niveles bajos o no detectables de ácido homovanílico (AHV).

Objetivo: Determinar el nivel bajo o no detectable de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo es un marcador biológico útil que sugiera el diagnóstico de las distonías primaria generalizada en los niños de los tipos 5 o 14.

Material y Métodos: Es un estudio prospectivo, transversal, experimental en el cual se determinó HVA en líquido cefalorraquídeo en pacientes que cumplieron criterios para distonía primaria, en ayuno, entre las 8:30 y 10:30 am. Las muestras se procesaron en el laboratorio de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y se determinó por cromatografía la concentración de ácido homovanílico, con mínima detección de 36nM. Los cuales se compararon con controles externos.

Resultados: Estudiamos 9 pacientes los cuales, 7 mujeres y 2 hombres, 4/9 mostraron niveles no detectables mientras que 2/9 resultaron con rangos inferiores a lo mínimo esperado.

Conclusión: Nuestros resultados demuestran que 6/9 pacientes tienen niveles no detectables o inferiores a lo esperado por edad comparados con controles externos lo que pudiera ser un parámetro indirecto de distonía primaria tipo 5 o 14 quedando pendiente la determinación molecular para poder establecer grado de concordancia.

SUMMARY

Introduction: Dystonia is a hyperkinetic movement disturbance, characterized by involuntary, maintained or intermittent contractions that repeated movements, abnormal positions or both. There are 15 types of primary generalized dystonia: Type 5 and 14 show low or undetectable levels of homovanilic acid (HVA).

Objective: To determine if the low or undetectable levels of HVA in cerebrospinal fluid are a useful biological marker for the diagnosis of generalized primary dystonia in children with types 5 or 14.

Material and Methods: It is a prospective, cross-sectional, experimental study in which HVA in cerebrospinal fluid was determined in fasting patients (between 8:30 and 10:30 am) who fulfilled the criteria for primary dystonia. The samples were processed in the neurochemical laboratory of the National Institute of Neurology and Neurosurgery. Levels of HVA were determined using gas chromatography analysis with lower detection limits of 36nM. and compared with external controls.

Results: Nine patients were included in the study: 7 women and 2 men, 4/9 showed undetectable levels of HVA whereas 2/9 showed levels below the minimum expected.

Conclusion: Our results showed that 6/9 patients have undetectable or below the expected levels for each age compared with external controls. This could be useful as an indirect measure of primary dystonia types 5 or 14 pending molecular determination to establish level of agreement.

HIPOTESIS

Encontrar niveles bajos o no detectables de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo de pacientes pediátricos con distonía primaria sugerirá el diagnóstico de los subtipos 5 y 14

OBJETIVOS:

Determinar si el nivel bajo o no detectable de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo es un marcador biológico útil que sugiera el diagnóstico de las distonías primaria 5 y 14

INTRODUCCION

La Distonía se define como un trastorno hipercinético del movimiento, caracterizado por contracciones involuntarias, sostenidas o intermitentes, que causan retorcimiento y movimientos repetidos, posturas anormales o ambos. El tono fluctúa entre hipotonía, normotonía e hipertonia, y las alteraciones surgen o pueden precipitarse o empeorar por intentos de movimiento o por cambios en el estado emocional, a su vez disminuye o desaparece durante el sueño. No se conoce con precisión la incidencia y prevalencia de las distonías primarias. Las cifras varían considerablemente según la fuente, el método de estudio y el origen étnico de la población mundial estudiada. La prevalencia de las formas generalizadas en los estudios de la Clínica Mayo de Rochester se estima de 34 casos por millón de habitantes y de las formas focales 294 por millón de habitantes. Nakashima, en Japón estima una prevalencia para las distonías focales en 6.1 por 100,000 habitantes. ^(1,2) En la clínica Rochester (Minnesota, USA), realizan un metanálisis sobre la distonía primaria que incluyó 14 artículos de revisión hasta el 2004, se concluyó que la prevalencia de la distonía primaria temprana es de 24 a 50 por millón y de la distonías de inicio tardío de 101 a 430 por millón. La prevalencia estimada varió de acuerdo a la población siendo de 111 por millón para distonía temprana en el área de Nueva York en judíos, de 600 por millón para distonía tardía en la población del norte de Inglaterra y de 3000 por millón para la distonía tardía en la población Italiana mayor de 50 años. ⁽³⁾

CLASIFICACION:

I) De acuerdo a la edad de inicio: Temprano antes de los 20 años de edad y tardío después de los 20 años de edad. En general, a más temprano comienzo, mayor posibilidad de que se generalice y produzca mayor discapacidad.

II) Por Topografía:

Focales.- Cuando afectan sólo una parte del cuerpo.

Segmentaria.- cuando afectan a dos o más partes corporales.

Multifocal.- cuando afectan a dos o más partes corporales no contiguas.

Hemidistonía.- cuando afectan a sólo un hemicuerpo.

Generalizada.- cuando afectan a una pierna, y al tronco y, además a otra parte corporal.

III) Por Etiológica:

Primaria: generalmente genéticas. Secundaria: a cualquier lesión cerebral sea estática (ictus, tóxica, asfixia, infeccioso, etc.) o progresiva (enfermedad degenerativa o metabólica) ^(1, 2, 3, 4,5)

La Distonía Primaria se presenta tanto en la infancia como en el adulto, con dos picos de frecuencia hacia los 9 años (las de comienzo temprano) y hacia los 45 años (las de comienzo tardío).

Esta a su vez se clasifica en dos grupos:

- Distonías puras: son aquellas en las que la distonía es el único movimiento anormal pudiéndose asociar con temblor; en este grupo la distonía, la de torsión idiopática por mutación del gen DYT1 es la causa más común.
- Distonías plus: Son aquellas en las que, además de distonía hay otros trastornos del movimiento asociados, especialmente parkinsonismo o mioclono, entre ellas se encuentra la distonía sensible a levodopa, el parkinsonismo juvenil y la distonía mioclono.⁽⁶⁾

La distonía respondedora a dopamina es una entidad rara autosómica dominante y pocas veces recesiva, caracterizada por inicio en la infancia, que provoca deformidades severas con una dramática y sostenida respuesta a dosis relativamente bajas de levo dopa, respuesta que ayuda a determinar el reconocimiento diagnóstico de esta entidad. Existen al menos tres causas genéticas para la distonía respondedora a dopamina. a) En gen GCH1 en el cromosoma 14q22.1-q22.2, que codifica para enzima GTP ciclohidrolasa I, b) en el gen 11p15.5 y c) que aún esta no muy bien definida en el gen 14q14. Los estudios neuroquímicos demuestran una reducción de dopamina circulante ^(7,8).

Existen 15 tipos identificados desde el punto de vista genético de las distonías primarias generalizadas.

Las distonías 1 tienen herencia autosómica dominante, son de inicio temprano y el locus afectado es DYT1, localizada en el cromosoma 9q34, la proteína afectada es la torsina A (TOR1A) que consta de 5 exones, es generalizada con una penetración sólo del 30%-40%. Este tipo de distonía primero afecta extremidades superiores, posteriormente inferiores, haciéndose generalizada en un plazo de 5 años, hasta quedar el paciente discapacitado, no hay retraso mental y no hay otros signos o síntomas neurológicos, Hay evidencia que esta es una afectación de los ganglios basales, se ha visto que en cuerpo estriado los niveles de dopa esta reducidos así como la actividad metabólica incrementada en el núcleo lenticular y corteza premotora mediante medición de Fluorodeoxyglucose y PET. Su prevalencia es del 5-10 veces más alta en la población judía Ashkenazi.

La distonía 2 Es una distonía Autosómico recesiva, en la que no se tiene identificado aun el cromosoma afectado ni el gen. Es un cuadro mixto de distonía, parkinsonismo, disartria prominente, de evolución rápida

La distonía 3 Es una distonía ligada al cromosoma X, el locus afectado es DYT3, cromosoma Xq13.1, solamente descrita en individuos de Filipinas, usualmente afecta al género masculino, es generalizada, se presentan además con parkinsonismo el cual no tiene respuesta a L-dopa. Edad promedio de inicio en adultos es de 35 años.

La distonía 4 Se ha descrito en una familia Australiana, con penetración completa, autosómica dominante, en la que no se tiene identificado el gen, locus y cromosoma. La edad de inicio entre los 13 y 37 años de edad, la mayoría inicia con disfonía y otros con tortícolis.

La distonía 5 Tiene comienzo en la infancia, fluctuaciones diurnas de la sintomatología, signos de parkinsonismo y buena respuesta a levodopa. En el 50% de los casos es debido a una mutación de la proteína, GTP-ciclohidrolasa I, en el locus y gen GCHI, del cromosoma afectado es 14q22.1-14q22.2. La herencia es autosómica dominante o recesiva cuando la deficiencia es por tiroxina hidroxilasa. Se han reportado más de 100 mutaciones de novo predominantemente en mujeres. La prevalencia se estima de 0.5 casos por millón, sin diferencias étnicas. Su edad de inicio es entre los 1 -12 años de edad (media 6.5 años). El cuadro clínico típicamente tiene variaciones diurnas y sintomatología que empeora a lo largo del día. Su diagnóstico debe ser considerado en todo niño con distonía primaria ya que responden dramáticamente a L- dopa. Como ocurre en otras distonías, también hay variabilidad fenotípica incluso dentro de la misma familia que puede consistir en pie equino bilateral presente al nacimiento, diplejía o tetraplejía espástica distónica infantil que simula parálisis cerebral infantil (PCI), escoliosis congénita, tortícolis o parkinsonismo de comienzo en el adulto y retraso mental. En la mitad de los casos no sólo se encuentra la mutación GCHI puede observarse también déficit de tiroxina hidroxilasa, 6-PTS, sepiapterin reductasa u otras enzimas implicadas en la formación de neurotransmisores y si bien en estos casos la herencia es recesiva y se acompaña de sintomatología más grave (hipotonía, espasticidad, epilepsia, retraso mental). Usualmente se observa respuesta con Levo-dopa con menos de 300 mgs/día o a dosis de 20 mgs/kg/día la cual es equivalente a 4-5 mgs/kg/día de carbidopa. (4, 6, 9).

Distonía 6: De inicio en la adolescencia, con edad de presentación a los 19 años, de herencia Autosómico dominante, en el locus DYT6, en el cromosoma 8p21-8p22, el gen aun no identificado.

Distonía 7: De inicio focal y en adultos, en el locus DYT7 en el cromosoma 8p, autosómico dominante.

Distonía 8 Puede iniciar durante la infancia o bien durante la edad adulta, el locus PNKD en el cromosoma 2q33-2q36, Autosómica dominante. El cuadro clínico se caracteriza por distonía paroxística y coreatetosis con duración de 4 a 5 hrs, precipitados por alcohol, cafeína, fatiga, nicotina y estrés emocional (Síndrome de Mount-Reback).

Distonía 9: inicio en la infancia (2-15 años) es autosómico dominante, el locus CSE, en el cromosoma 1p13.3-1p21, Clínicamente episodios paroxísticos de coreatetosis, ataxia, espasticidad.

Distonía 10: Autosómico dominante, con penetración incompleta, en el locus PKC en el cromosoma 16p11.2-q12.1, de inicio entre los 6 y 16 años. Clínicamente se caracteriza por coreatetosis precipitada por movimientos inesperados, responde a tratamiento antiepiléptico.

Distonía 11: Distonía mioclónica, en el locus SGCE, cromosoma 7q21-7q31, autosómico dominante con penetración variable, por mutación del gen e-Sarcoglicano, su presentación es variable, mejora con la ingesta de Alcohol.

Distonía 12: Distonía de inicio rápido con parkinsonismo, no se ha identificado el locus, el cromosoma afectado 19q13, Autosómico dominante, con penetrancia incompleta de inicio variable en la infancia o adultos jóvenes

Distonía 13 Distonía focal o segmentaria (cervicocraneal, cervicobraquial) locus DYT13 en el cromosoma 1p36.13 y 1p36.32. Es autosómica dominante, con penetración incompleta, con edad de presentación variable, a partir de los 5 años de edad, adultos jóvenes, edad promedio 15 años.

Distonía 14 Distonía respondedora a dopamina, con herencia Autosómico dominante, cromosoma 14q13.

Distonía 15 Distonía mioclónica, Autosómico dominante el cromosoma afectado es el 18p11.

(4, 9,10)

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISTONÍA PRIMARIA GENERALIZADA

En la biosíntesis y catabolismo de Dopamina, norepinefrina y serotonina, hay un mecanismo muy similar que involucra la participación de varios componentes. En el caso de la serotonina es necesaria la síntesis de la triptófano hidroxilasa (TRYPH) y la tirosina hidroxilasa para la síntesis de las catecolaminas. Estas dos enzimas requieren de la tetrahidrobiopterina (BH4) y ésta a su vez es necesaria para la síntesis de tirosina y fenilalanina que ocurre en el hígado. Este cofactor es sintetizado por múltiples pasos a partir de la GTP (guanosina trifosfato) de esta manera la GTP ciclohidrolasa (GTPCH) convierte la GTP en dihidroneopterina trifosfatasa que es convertida en 6-piruvoltertrahidropterina sintetasa. El producto final de TH (tiroxina hidroxilasa) y la TRYPH (triptófano hidroxilasa) es L-Dopa y 5 hidroxitriptofano, respectivamente y posteriormente estas dos son descarboxiladas a vitamina B6.

En las neuronas noradrenérgicas la dopamina puede ser hidroxilada a norepinefrina por medio de la dopamina B-hidroxilasa, en la glándula pineal, la serotonina es acetilada y luego es metilada a la forma melatonina. El Catabolismo de dopamina, norepinefrina y serotonina incluye reacciones de metilación y oxidación catalizadas por la monoamina oxidasa y catecol-O-metiltransferasa. En el sistema nervioso central el producto final de la dopamina es el ácido homovanílico; para la serotonina es el ácido – 5- hydroxiindolacético. ⁽¹²⁾ Una vez que se hayan descartado causas secundarias de las distonías, es necesaria la realización del estudio molecular genético para su clasificación y determinar pronóstico. ^(13,14)

El ácido homovanílico es un precursor activo de la dopamina, cuya producción se lleva a cabo en los ganglios de la base y una vez que se produce es derivado hacia la circulación sistémica en el líquido cefalorraquídeo; de esta forma, sus concentraciones pueden ser cuantificadas. Para obtener mediciones reales los pacientes deben tener una dieta baja en monoaminas por lo menos 72 hrs previas a su medición que se incluyen: queso, alcohol, alimentos encurtidos, marinados, ahumados, embutidos o fermentados, vísceras, nueces, mantequilla de cacahuete, habas, cebolla, aguacate, higos, productos enlatados, chocolate, alimentos que contengan cafeína como té, refrescos de cola, café, o que contengan glutamato monosódico. Las concentraciones de esta monoamina tiene variaciones horarias alcanzando mayores concentraciones entre las 8:30 y 10:30 a.m, después de por lo menos 9 hrs de sueño continuo y ayuno. Se ha demostrado que a mayor edad menor concentración de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo así también esto dependerá del sitio de punción (cisterna magna y espacio subaracnoideo a nivel de L4-L5).

En población pediátrica los rangos varían entre 167-563 nmol/L en adultos jóvenes entre 21 - 36 años los rangos van de 116 ± 56 nmol/l., mientras que en mayores de 67 años los rangos van de 140 ± 84 nmol/ml.⁽¹³⁾ Existen diversas patologías que pueden modificar los niveles de ácido homovanílico tales como enfermedades psiquiátricas, epilepsia de difícil control, neuroinfección viral, bacteriana, micótica o tuberculosa, tumores de sistema nervioso central como neuroblastoma, leucoencefalopatía, síndrome de antifosfolípidos, uso de antipsicóticos antagonistas de receptores D2 como haloperidol, risperidona, olanzapina, ziprasidone y otros. ⁽¹⁶⁾

La distonía primaria representa un reto diagnóstico en la consulta neurológica pediátrica dado el impacto que esta tiene en la calidad de vida del individuo y la familia. En nuestro país no se realizan determinaciones moleculares para el diagnóstico de la distonía primaria, haciendo posible con ello establecer el subtipo al que pertenece, en base a lo anterior este estudio fue realizado con la intención de medir el HVA en líquido cefalorraquídeo de los pacientes pediátricos con distonía primaria para conocer sus concentraciones y compararlos con controles externos pudiendo con ello inferir a que subtipo pertenecen y hipotetizando que los niveles bajos o no detectables de esta monoamina pueden corresponder a los subtipos 5 o 14 siendo por tanto candidatos a prueba terapéutica que esperamos completar en un estudio de seguimiento.

El encontrar un posible marcador biológico sería de mucha ayuda para el médico y el paciente, lo que permitiría establecer una posibilidad de diagnóstico y prueba terapéutica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio prospectivo, transversal, experimental en el cual se determinó ácido homovanílico (HVA) en líquido cefalorraquídeo de pacientes con distonía primaria generalizada los cuales se eligieron en la consulta externa de Neurología Pediátrica de una cohorte de niños con distonía primaria. Se les planteó el estudio antes mencionado y su participación con la idea de determinar el tipo de distonía que tienen, la cual se firmó mediante carta de consentimiento informado, los pacientes que no aceptaron se excluyeron así como también los pacientes que previo al estudio por lo menos 48 hrs antes consumieron alimentos con contenido en tiramina y los que estaban con tratamiento con levodopa, en este estudio no se incluyen criterios de eliminación debido a que es un estudio transversal. En este estudio no se calculó tamaño de muestra ya que la distonía primaria es una enfermedad sumamente rara y desafortunadamente en nuestra población no hay reportes que hablen sobre incidencia o prevalencias de esta enfermedad, por esta misma razón la comparación de los niveles de ácido homovanílico de nuestros pacientes es en base a reportes externos en pacientes pediátrico. Una vez que el paciente se internó se realizó la toma de líquido cefalorraquídeo una cantidad de 3 ml, en ayuno, en el horario de 8:30 y 10:30 am. El paciente permaneció en observación durante 6 hrs en el servicio de neurología pediátrica, en el caso de las muestras tomadas en el servicio de admisión continua el paciente permaneció en observación durante dos horas, posterior a este tiempo se egreso al paciente a su domicilio por no haber complicaciones. Las muestras se almacenaron en tubos de plástico cubiertos contra la luz, que contenían metabisulfito de sodio como antioxidante y almacenados en un refrigerador de ultracongelación marca Jewett congelados a -70 °C, dónde permanecieron almacenadas hasta su traslado al Instituto de Neurología y Neurocirugía. Las alícuotas se transportaron en un contenedor de unicel o hielera para evitar su calentamiento conteniendo en su interior hielo para ser nuevamente congelados a -70° C en un ultracongelador marca Jewett en el Instituto de Neurología y Neurocirugía hasta su análisis. El líquido cefalorraquídeo se filtró a través de una membrana de nitrocelulosa (Diámetros de poro de 0.45 µm) y mezclado con un volumen similar de 0.4 M de ácido perclórico, la concentración de ácido homovanílico se determinó por cromografía de alta sensibilidad con detección electroquímica como se describió previamente. Las muestras se inyectaron a una bomba isocrática (LC 250, Perking Elmer) usando una válvula de reodino con un curvatura de 20 ul. La fase móvil consistió en un catalizador de fosfato de potasio (30mM, pH 3.1) que contenía 2 mM de octilsulfato de sodio y 1.6 % de EDTA con 20% de HPLC metanol absoluto bombeado a un flujo de 0.8 ml /min. El límite de detección determinado en razón de señal: ruido es de 3:1. Con la mínima detección de 36nM/l. Se presentaron las estadísticas descriptivas de una serie de casos en tablas comparando los pacientes estudiados con los controles externos de normalidad de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital y el grupo revisor de la Coordinación de Pediatría.

RESULTADOS

Se recolectó una serie de nueve casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de distonía primaria generalizada en el Centro Médico "20 de Noviembre" en la consulta externa del servicio de Neurología Pediátrica. La edad de los pacientes osciló entre los 5 a 18 años de edad; siete son mujeres y dos hombres, el paciente dos, cuatro y nueve corresponde a una familia de tres hermanos afectados, donde el resultado de la paciente dos (mujer) de 7 años de edad, los niveles de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo son de 340.66 nM/l, considerados dentro de rangos normales; En el caso del paciente cuatro, de 10 años de edad y paciente nueve de 18 años de edad, ambos del sexo masculino el nivel de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo es NO DETECTABLE; En la segunda familia estudiada compuesta por dos mujeres; paciente seis, de 13 años de edad y paciente 8 de 18 años de edad, los niveles séricos se reportan en rangos de 36 nM/l para ambos casos. En el resto de los pacientes, el paciente uno, del sexo femenino de 5 años de edad, único integrante de la familia afectado, se reporta los niveles de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo como NO DETECTABLE. El paciente 3 único integrante afectado de sexo femenino, de esta familia estudiada con 181.25 nM/l, dentro de rango normal, El paciente 5, del sexo femenino, único integrante afectado con resultado de 174.28 nM/l, rango normal. Y por último la paciente siete de 14 años de edad, única afectada de esta familia con resultado dentro de rangos normales 287.04nM/l. (Tabla 1).

En la Gráfica 1, se representa a cada uno de los pacientes estudiados por edad en la línea de las X y la línea de la Y los resultados obtenidos y en la que se observa que el paciente uno, cinco, nueve y catorce los niveles de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo se encuentran dentro de los rangos de la normalidad el resto de los pacientes los resultados fueron no detectables o en rangos muy por debajo de los rangos mínimos (36 nM/l).

DISCUSION

La distonía es el trastorno del movimiento más difícil de reconocer y en que más se cometen errores diagnósticos. Es una contracción muscular involuntaria que induce posturas anormales que puede afectar cualquier parte del cuerpo y sólo en un 25% de los causas se puede identificar la causa y definir las como primarias o secundarias. ^(1,2) La prevalencia de esta enfermedad varía en relación al estudio realizado reportándose incidencias desde 2 a 50 casos por millón para la distonía de inicio temprano ⁽³⁾. En México no existen casuística reportada en la literatura sobre la incidencia o prevalencia de esta enfermedad y tal vez el número de pacientes en nuestro hospital es elevado debido a ser un hospital de referencia a nivel nacional. Se estudiaron pacientes con diagnóstico de distonía primaria generalizada, en los cuales se estudiaron a 6 familias de la primera de ellas compuesta por tres hermanos, dos hombres y una mujer siendo el más gravemente afectado el hermano mayor (Paciente 9) y en menor intensidad la hermana menor de 7 años de edad (Paciente 2) y en grado moderado el otro hermano (Paciente 4). Los resultados reportaron diferencias que van desde niveles no detectables para el paciente cuatro y nueve de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo y para la hermana menor de 7 años en rangos normales de ácido homovanílico. En la literatura existen reportes donde se hace alusión a que los niveles de ácido homovanílico a mayor edad menor concentración de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo ⁽¹⁵⁾. Sin embargo los niveles no detectables indican que la producción de dopamina en líquido cefalorraquídeo está ausente, lo que nos puede orientar a dos posibilidades que habrían que estudiarse más a fondo, primero es probable que los niveles de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo conforme la enfermedad se haga más severa respecto al tiempo de evolución estos disminuyan hasta llegar a rangos no detectables o la que los niveles de ácido homovanílico conforme la enfermedad se hace más severa disminuyan hasta rangos de no ser detectables, la tercera posibilidad es que se trate de una distonía respondedora a dopamina para lo que habría que darse manejo con levodopa a dosis pediátricas^(4,6,7). Sin embargo esto último se contrapone ya que en el caso especial de esta familia son hermanos de mismos padres y lo esperado sería que todos tuvieran resultados no detectables, por debajo de rangos mínimos normales o rangos normales. Referente la segunda familia analizada compuesta por dos hermanas (paciente 6 y 8) los resultados de 36 nM/L para el caso de las dos hermanas, lo cuales se encuentran muy por abajo del rango esperado lo que hace prácticamente no detectables en líquido cefalorraquídeo la dopamina, y también en el caso de estas pacientes habría que tomar en cuenta que el rango mínimo detectado por el aparato de cromatografía donde se analizan las muestras es de 36 nM/L, por lo que es probable que se beneficien de levodopa como tratamiento terapéutico. Para el resto de los casos estudiados: El paciente 2, de 5 años de edad los resultados son no detectables por lo que es probable que se trate de una distonía respondedora a dopamina que podrían estar implicada como tipo 5 o 14. La distonía respondedora a dopamina es una entidad rara autosómica dominante o rara vez recesiva, caracterizado por inicio en la infancia, que provoca deformidades severas y una dramática y sostenida respuesta a dosis relativamente bajas a levodopa, respuesta que ayuda a determinar el reconocimiento diagnóstico de esta entidad. Existen al menos tres causas genéticas para la distonía respondedora a dopamina. 1) En gen GCH1 en el cromosoma 14q22.1-

q22.2, que codifica para enzima GTP ciclohidrolasa I, 2) En el gen 11p15.5 y 3) que aún esta no muy bien definida en el gen 14q14. Los estudios neuroquímicos demuestran una reducción de dopamina circulante ^(7,8) En el caso de esta paciente el diagnóstico confirmatorio se hará con respuesta a levo dopa vía oral a dosis antes mencionadas. Para el resto de los pacientes 3, 5 y 7 excepto el 5 ya comentado, están dentro de rangos normales por lo que se descarta se trate de una distonía respondedora a dopamina (DYT 5 y DYT 14).

Nuestros resultados demostraron que 6/9 pacientes con distonía primaria generalizada de inicio en la infancia mostraron niveles bajos o no detectables de ácido homovanílico con diversa expresión fenotípica incluso dentro de una misma familia, estas distonías podrían corresponder a la subtipo 5 o 14 y quizá en estudio de seguimiento con nueva determinación se encuentre la disminución esperada de acuerdo a la hipótesis de nuestro estudio, también es probable que al reunir un mayor número de pacientes lo que en este momento parece una tendencia pueda corroborarse alcanzando una relevancia estadística.

CONCLUSIONES

La determinación de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo hasta el momento no puede ser tomada como un marcador biológico ya que dentro de una familia con diferentes grados de severidad de la enfermedad obtuvimos diferentes resultados que van desde rangos no detectables a la normalidad, el caso de los pacientes con rangos muy por debajo de los mínimo esperado y el resto también reportados como no detectables la única forma de comprobar sería mediante estudio genético o prueba terapéutica con levodopa.

Los pacientes con rangos dentro de la normalidad los excluye de ser distonías respondedoras a dopamina, pero para el diagnóstico definitivo seguirán requiriendo el estudio molecular.

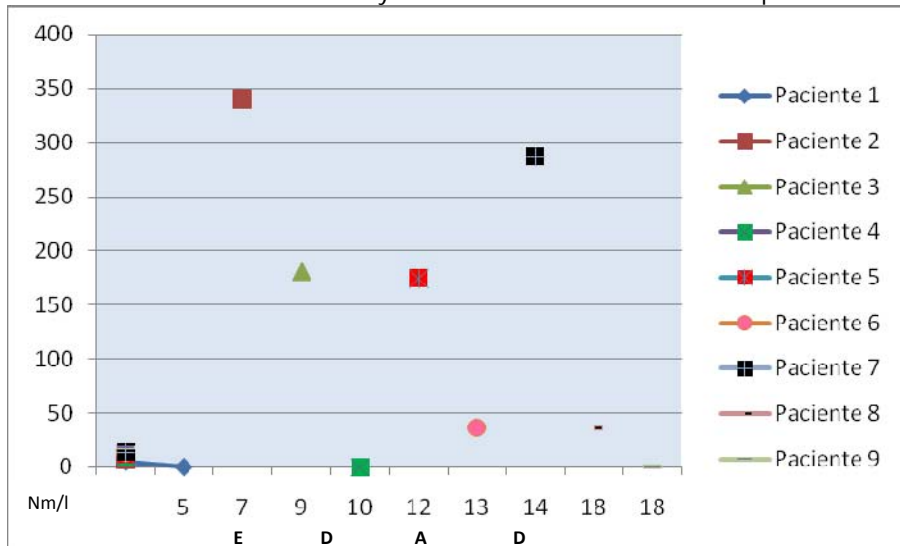
Hasta donde sabemos este es el primer estudio de este tipo que se realiza en México por lo que se establecerá como línea de investigación en nuestro Centro.

Tabla 1.

Tabla que muestra la serie de casos estudiados n=9 de acuerdo al género, edad actual y determinación de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo comparado con el control externo

| PACIENTE | SEXO | EDAD | ACIDO HOMOVANILICO | CONTROL EXTERNO Población pediátrica |
|----------|-----------|------|--------------------|--------------------------------------|
| 1 | FEMENINO | 5 | NO DETECTABLE | 167-563mmol/l |
| 2 | FEMENINO | 7 | 340.66 | |
| 3 | FEMENINO | 9 | 181.25 | |
| 4 | MASCULINO | 10 | NO DETECTABLE | |
| 5 | FEMENINO | 12 | 174.56 | |
| 6 | FEMENINO | 13 | 36 | |
| 7 | FEMENINO | 14 | 287.04 | |
| 8 | FEMENINO | 18 | 36.0 | |
| 9 | MASCULINO | 18 | NO DETECTABLE | |

Gráfica 1. En la siguiente gráfica se muestra una serie de 9 pacientes dónde se hace la correlación de acuerdo a su edad y nivel de ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Duarte J, Mendoza A, García E. The Epidemiology of primary dystonia. *Rev Neurol* 1999;9:884-886.
- 2.- Pascual-Pascual. The study and treatment of dystonias in childhood. *Rev Neurol* 2006;1:161-168.
- 3.- Giovanni D, Giovanni A, Paolo L. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol* 2004;3:673-78.
- 4.- Tarsy D, Simon D. Dystonia. *NEJM*, 2006; 355:818-29.
- 5.- Artieda J, García de Casasola M, Pastor M, et al. The pathophysiological basis of dystonia. *Rev Neurol* 2001; 32:549-558.
- 6.- Carvalho A, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol*, 2002;1:316-35.
- 7.- Furukawa Y. Dopa-Responsive Dystonia. *Arch Neurol* 2006;Nov;46(11):769-73.
- 8.- Budrewiks SP, Goral M, Kosewicz M. Dopa-responsive dystonia (Sewaga Syndrome) with secondary eskeleton deformity, *Arch Neurol* 2006;59(9-10):713-5.
- 9.- Masaya S, Yoshiko N. Autosomal Dominant Guanosine Triphosphate Cyclohydrolasa I Deficiency (Segawa Disease). *Ann Neurol*, 2003;54:32-45.
- 10.- Mohammed M, Jan M. Misdiagnoses in Children With Dopa- responsive Dystonia, *Pediatr Neurol* 2004;31:298-303.
- 11.- Andrea H. Németh. The genetics of primary dystonia and related disorders. *Brain* (2002);125; 695-721.
- 12.- Assmann B, Surtees R, Hoffmann G. Approach to the Diagnosis of neurotransmitter disease exemplified by the differential diagnosis of childhood-onset dystonia, *Ann Neurol* 2003; 54:18-24.
- 13.- Haward L, Geyer, Susan B. The diagnosis of dystonia. *Lancet neurol* 2006; 5:780-90.
- 14.- Keith H. The lumbar puncture for diagnosis of pediatric neurotransmitter diseases. *Ann Neurol* 2003; 54:13-17.
- 15.- Stanley I, Rapoport M, Schapiro L. Reduced Brain Delivery of Homovanillic Acid to cerebrospinal fluid during human aging. *Arch Neurol* 2004; 61:1721-1724.
- 16.- Ramirez-Bermudez J, Rios C, Pérez-neri I. Cerebrospinal fluid homovanillic acid is correlated to psychotic features in neurological patients with delirium. *General Hospital Psychiatry* 2008;30:337-343.