

Distonía generalizada *TOR1A*: revisión narrativa de una patología con heterogeneidad fenotípica

TOR1A generalized dystonia: narrative review of a pathology with phenotypic heterogeneity

Alitzel Rodríguez-Gutiérrez*,[‡] Beatriz E Sánchez-Hernández,[§]
Blanca Estela Pérez-Aldana*,[¶] Alberto Ortega-Vázquez*,^{||}
Nancy Monroy-Jaramillo*,^{**},^{‡‡} Miguel Ángel Ramírez-García*,^{**},^{§§}
Marisol López-López*,^{¶¶}

Palabras clave:

DTT-TOR1A, TOR1A,
heterogeneidad clínica.

Keywords:

DTT-TOR1A, TOR1A,
clinical heterogeneity.

* Departamento de Sistemas
Biológicos. Universidad
Autónoma Metropolitana-
Unidad Xochimilco (UAM-X).
Ciudad de México, México.

[‡] Maestría en Ciencias
Farmacéuticas. División de
Ciencias Biológicas y de la Salud.
ORCID: 0009-0005-4527-9791

[§] Departamento de Patología.
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y de la Nutrición, Salvador
Zubirán. Ciudad de México, México.
ORCID: 0000-0003-1255-0117

[¶] ORCID: 0000-0003-2567-1612
^{||} ORCID: 0000-0003-2803-9444

^{**} Departamento de Genética.
Instituto Nacional de Neurología
y Neurocirugía, Manuel Velasco
Suárez. Ciudad de México, México.

^{‡‡} ORCID: 0000-0003-2611-0972
^{§§} ORCID: 0000-0003-3221-3636

^{¶¶} ORCID: 0000-0002-3954-8052

Resumen

Introducción: la distonía corresponde a un trastorno hiperkinético del movimiento caracterizado por contracciones musculares involuntarias, sostenidas o intermitentes, que provocan movimientos repetitivos y/o posturas anormales; ocasiona que las personas afectadas se vean imposibilitadas para realizar sus actividades cotidianas. Dentro de las distonías genéticas, la debida a variantes patogénicas del gen *TOR1A* (DTT-TOR1A) es la más común con un modelo de herencia autosómico dominante y se debe a la variante c.907_909delGAG. Su prevalencia a nivel mundial se estima de 7.6 a 16 por cada 100,000 individuos. **Objetivo:** describir la heterogeneidad fenotípica de DYT generalizada, debida la variante c.907_909delGAG en sujetos de diferentes poblaciones reportada en los últimos cinco años. **Material y métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y *UW Libraries* reportándose de acuerdo con la guía PRISMA 2020. **Resultados:** se obtuvieron 131 artículos (91 en PubMed y 40 en *UW Libraries*). Tras el filtrado, de acuerdo con los criterios de selección, se descartaron 124 publicaciones y se incluyeron siete artículos que contenían a 36 sujetos que provenían de ocho países: Sudáfrica, Alemania, España, Taiwán, Corea del Sur, Japón, India e Italia. De ellos, 21 individuos mostraron manifestaciones clínicas de distonía (58.33%) y 15 familiares fueron portadores asintomáticos (41.6%). **Conclusiones:** DYT-TOR1A representa un reto en la práctica clínica por su heterogeneidad en las manifestaciones clínicas; por ello, es necesario realizar investigaciones futuras para dilucidar los mecanismos involucrados en la heterogeneidad fenotípica característica de este padecimiento.

Abstract

Introduction: dystonia is a hyperkinetic movement disorder characterized by involuntary, sustained or intermittent muscle contractions, leading to repetitive movements and/or abnormal postures which causes the affected people to be unable to carry out their daily activities. Among genetic dystonias, the one associated with pathogenic variants of the *TOR1A* gene (DYT-TOR1A) is the most common, with an autosomal dominant inheritance model, and is related to the c.907_909delGAG variant. Its global prevalence is estimated to range from 7.6 to 16 cases per 100,000 individuals. **Objective:** to describe the phenotypic heterogeneity of generalized DYT, caused by the c.907_909delGAG variant, in subjects from different populations over the past five years. **Material and methods:** a bibliographic search was conducted in the PubMed and UW Libraries databases, following the PRISMA reporting



Citar como: Rodríguez-Gutiérrez A, Sánchez-Hernández BE, Pérez-Aldana BE, Ortega-Vázquez A, Monroy-Jaramillo N, Ramírez-García MÁ et al. Distonía generalizada TOR1A: revisión narrativa de una patología con heterogeneidad fenotípica. Invest Discapacidad. 2025; 11 (2): 68-77. <https://dx.doi.org/10.35366/121458>



Correspondencia:**Marisol López-López****E-mail:**

mlopez@correo.xoc.uam.mx

Recibido: 20 de diciembre de 2024

Aceptado: 14 de mayo de 2025

guidelines. Results: a total of 131 articles were obtained (91 in PubMed and 40 in UW Libraries). After applying the selection filters, 124 publications were excluded, and seven articles containing data from 36 subjects from eight countries were included in this systematic review: South Africa, Germany, Spain, Taiwan, South Korea, Japan, India, and Italy. Of these, 21 individuals showed clinical manifestations of dystonia (58.33%), and 15 family members were asymptomatic carriers (41.6%). **Conclusions:** DYT-TOR1A presents a challenge in clinical practice due to its heterogeneity in clinical manifestations. Future research is needed to elucidate the underlying mechanisms of the phenotypic variability, which is crucial for improving diagnosis and therapeutic options.

Abreviaturas:

DYT = distonía

DYT-TOR1A = distonía debida a variantes patogénicas del gen TOR1A

ECP = estimulación cerebral profunda

PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis)

TOR1A = TORSin family 1 member A (familia Torsin 1 miembro A)

INTRODUCCIÓN

La distonía (DYT) corresponde a un trastorno hipercinético del movimiento caracterizado por contracciones musculares involuntarias, sostenidas o intermitentes, que provocan movimientos repetitivos y/o posturas anormales.¹ Su prevalencia a nivel mundial se estima de 7.6 a 16 por cada 100,000 personas, con diferentes proporciones de prevalencia de acuerdo a los subtipos de DYT.² La presentación fenotípica es altamente variable y puede presentarse de manera focal, segmentaria, multifocal o generalizada. Además, puede acompañarse de otras alteraciones neurológicas como parkinsonismo, y mioclonía, entre otras.³ La DYT tiene una etiología heterogénea desde alteraciones estructurales en los núcleos de la base, trastornos inmunomediados, infecciones del sistema nervioso central y de origen genético.³

Dentro de las distonías genéticas, la DYT debida a variantes patogénicas del gen TOR1A (DYT-TOR1A) [MIM #128100] es la forma más común y presenta un modelo de herencia autosómico dominante. El gen TOR1A (*Torsin family 1 member A*) [MIM *605204] se localiza en la región cromosómica 9q34.11 donde abarca una región de 11k pb; consta de cinco exones y codifica para la proteína denominada torsina A.⁴ La mayor proporción de casos de la DYT-TOR1A se deben a la delección en fase del triplete GAG (c.907_909delGAG; rs80358233) localizado en el último de sus cinco exones, que ocasiona la pérdida de un ácido glutámico de la proteína (p.Glu303del o delE302/303).⁵

Torsina A es una proteína que forma parte de la superfamilia de las ATPasas y se expresa en gran

medida en la sustancia negra mesencefálica, las células cerebelosas de Purkinje, el tálamo, el globo pálido interno, el hipocampo y la corteza cerebral.⁶ Está implicada en varios procesos moleculares y celulares como las interacciones entre el citoesqueleto y la membrana celular, así como en diversas funciones del retículo endoplásmico (reacción al estrés, vía secretora, degradación de proteínas, expansión de las neuritas) y de la envoltura nuclear (formación de membranas y migración celular).⁴

Al igual que otras distonías, la presentación clínica de la DYT-TOR1A es muy heterogénea con un patrón de propagación clásicamente descrito de distal a proximal y de comienzo en miembros inferiores.⁷ La edad promedio de inicio es de 13 años y exhibe penetrancia reducida (≈ 30%).⁸ Entre los factores postulados que podrían influir en este fenómeno de penetrancia reducida se encuentra la variante de un solo nucleótido rs1801968 del gen TOR1A (NM_000113.3: c.646G>C; D216H) localizada en el residuo 216 de la proteína y que codifica para ácido aspártico (D) en el 88% de los alelos de la población e histidina (H) en el 12%.⁵ Su importancia se ha demostrado en cultivos celulares, donde células que sobreexpresan la proteína torsina A con el alelo H desarrollaron inclusiones similares a las que se observan en las células que sobreexpresan la proteína torsina A resultante de la variante c.907_909delGAG.⁹ Otros estudios observaron un aumento significativo en la frecuencia del alelo 216H en los portadores asintomáticos de la variante patogénica c.907_909delGAG en relación con los sintomáticos.¹⁰ Por otro lado, un análisis de haplotipos mostró un efecto altamente protector del alelo H cuando se encontraba en *trans* con la c.907_909delGAG, mientras que el alelo D216 en *cis* se asoció con la presencia de DYT.¹¹ Aunque los mecanismos epigenéticos han sido poco investigados en la DYT-TOR1A se ha sugerido que estos podrían explicar la baja penetrancia y su amplia expresividad clínica.¹²

La DYT-TOR1A es una patología que en la actualidad no tiene cura, por lo que el objetivo del tratamiento es reducir las molestias y mejorar la calidad de vida de

los pacientes. El tratamiento ha evolucionado significativamente a través de los años, siendo el farmacológico el más socorrido para el manejo inicial y de seguimiento; sin embargo, la cirugía de estimulación cerebral profunda (ECP) es una alternativa que emerge como una opción eficaz cuando el tratamiento habitual no es factible o es ineficaz.¹³ Otras opciones de tratamiento incluyen la aplicación de toxina botulínica y fisioterapia; y más recientemente se han documentado tratamientos emergentes como la terapia génica; sin embargo, aún se encuentran en desarrollo.

El objetivo de esta revisión fue describir la heterogeneidad fenotípica de la DYT generalizada, causada por la variante c.907_909delGAG, en sujetos de diferentes poblaciones reportada en los últimos cinco años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y *UW Libraries* (Universidad de Washington). En PubMed se realizó la búsqueda de artículos utilizando los términos MESH «*Dystonia*» y «*Torsin A*»; mientras que en la búsqueda libre se utilizaron las palabras clave «*DYT-TOR1A*», «*TOR1A*», y «*Dystonia*». En *UW Libraries* se realizó la búsqueda de artículos empleando las palabras claves «*TOR1A*» y «*Dystonia*». Los términos MESH y las palabras clave debían estar contenidos en el título y/o resumen. La selección de los reportes o estudios se llevó a cabo por dos autores (AR-G y BEP-A), y cuando existieron discrepancias fueron resueltas por un tercer autor. Se eliminaron los trabajos duplicados, considerando para ello el título y la información de los autores. Posteriormente se revisaron los resúmenes y se eliminaron los trabajos realizados en modelos animales o que no contenían información referente al tema de interés de esta revisión. Finalmente, se revisó el texto completo de los trabajos restantes y se seleccionaron aquellos reportes que incluyeran sujetos con diagnóstico de distonía generalizada y que fueran portadores de la variante c.907_909delGAG. Se extrajo la información sobre la edad de inicio de los síntomas, el sitio de inicio, la progresión de la enfermedad y el tratamiento utilizado en los trabajos seleccionados. Esta revisión sólo considera artículos publicados del 1 de junio de 2019 al 1 de junio de 2024, con el objetivo de ofrecer una visión general y crítica del estado actual del conocimiento sobre este tema en ese periodo. Sólo se incluyeron trabajos escritos en idioma inglés o español para asegurar una adecuada comprensión de los trabajos y evitar cualquier sesgo de la información

en idiomas diferentes. Se excluyeron los artículos duplicados, con información no relacionada al tema, y aquellos que no contaran con la información requerida.

RESULTADOS

A través de la revisión se identificó un total de 131 artículos (91 en PubMed y 40 en *UW Libraries*). Tras el filtrado, de acuerdo con los criterios de selección, se descartaron 124 publicaciones y para esta revisión narrativa se incluyeron siete artículos que cumplen con las características de interés. Una descripción detallada del proceso de selección se muestra en un diagrama de acuerdo con los lineamientos de la guía PRISMA 2020 (*Figura 1*).

Los datos de mayor relevancia obtenidos de los estudios incluidos en esta revisión se concentran en la *Tabla 1*. Los siete estudios comprenden un total de 36 sujetos portadores de la variante c.907_909delGAG de *TOR1A* que provenían de ocho países: Sudáfrica, Alemania, España, Taiwán, Corea del Sur, Japón, India e Italia.

En el estudio de Giri y colaboradores (2019),¹⁴ se identificaron tres portadores de la variante c.907_909delGAG; dos de los cuales presentaban DYT generalizada y uno era asintomático. El primero fue un paciente masculino con inicio a los 10 años, tenía problemas para escribir y sostener objetos, la enfermedad progresó a una forma generalizada y su manejo incluyó levodopa-carbidopa, clonazepam, tetrabenazina y trihexifenidilo. El segundo paciente fue un varón (hermano del primero), quien comenzó a los 10 años con arrastre y levantamiento de los dedos de los pies al caminar. Gradualmente, fue progresando a regiones superiores del cuerpo y generalización 11 años más tarde; su tratamiento fue con levodopa-carbidopa, clonazepam, trihexifenidilo y propranolol.

El estudio de Gambarin y asociados (2019)¹⁵ examinó a una familia italiana de 42 miembros en donde se identificaron a 19 portadores de la variante c.907_909delGAG, siete de los cuales estaban clínicamente afectados; sin embargo, únicamente dos de ellos tuvieron un cuadro generalizado por lo que fueron los únicos en ser incluidos en la revisión. El primero fue un varón que desarrolló DYT cervical a los 43 años y que progresó a DYT generalizada a los 53 años. El segundo fue una mujer diagnosticada con DYT generalizada a los 48 años, con inicio a los 43 años en miembros superiores. Ambos recibieron tratamiento farmacológico.

En el estudio de Van Coller y su equipo (2021),¹⁶ se identificaron tres casos. El primero fue una mujer que inició con DYT cervical a los 12 años que progresó dos años después a una forma generalizada; los síntomas fueron refractarios al tratamiento farmacológico por lo que se realizó una cirugía de ECP a la edad de 15 años. El segundo y tercer caso eran miembros de una misma familia con antecedentes de DYT focal, segmentaria y generalizada en la familia. El segundo fue un varón que inició con DYT cervical a los nueve años y progresó a generalizada en dos años; el tratamiento con dosis altas de trihexifenidilo y toxina botulínica fue ineficaz por lo que fue derivado para cirugía por ECP. El tercer paciente era una mujer con síntomas a los 12 años y evolución a DYT generalizada; no respondió al tratamiento farmacológico y recibió cirugía por ECP a la edad de 22 años.

En el estudio de Wu y su grupo (2021),¹⁷ se describe a un paciente quien a los 11 años mostró dificultad para caminar. Fue tratado con medicación oral anticolinérgica, inyecciones de toxina botulínica y clonazepam. Como antecedente, su padre y una hermana experimentaron calambres del escritor.

En el estudio de Hanaoka y colegas (2021)¹⁸ se identificaron dos varones gemelos monocigóticos, cuyo padre de 38 años tenía DYT del escritor de inicio a los 30 años. Aunque el padre era portador de la variante c.907_909delGAG no mostraba DYT generalizada por lo cual no se incluyó en esta revisión. El gemelo 1 inició con síntomas en la mano derecha a los ocho años, progresando a la forma generalizada tras un año; recibió tratamiento farmacológico con levodopa lo cual controló los síntomas. El gemelo 2 desarrolló una marcha anormal con rotación externa de su pierna derecha a los seis años de edad y gene-

Figura 1:

Diagrama PRISMA. Guía seguida para la búsqueda de información bibliográfica incluida en la revisión. PRISMA = *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis* (elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis)

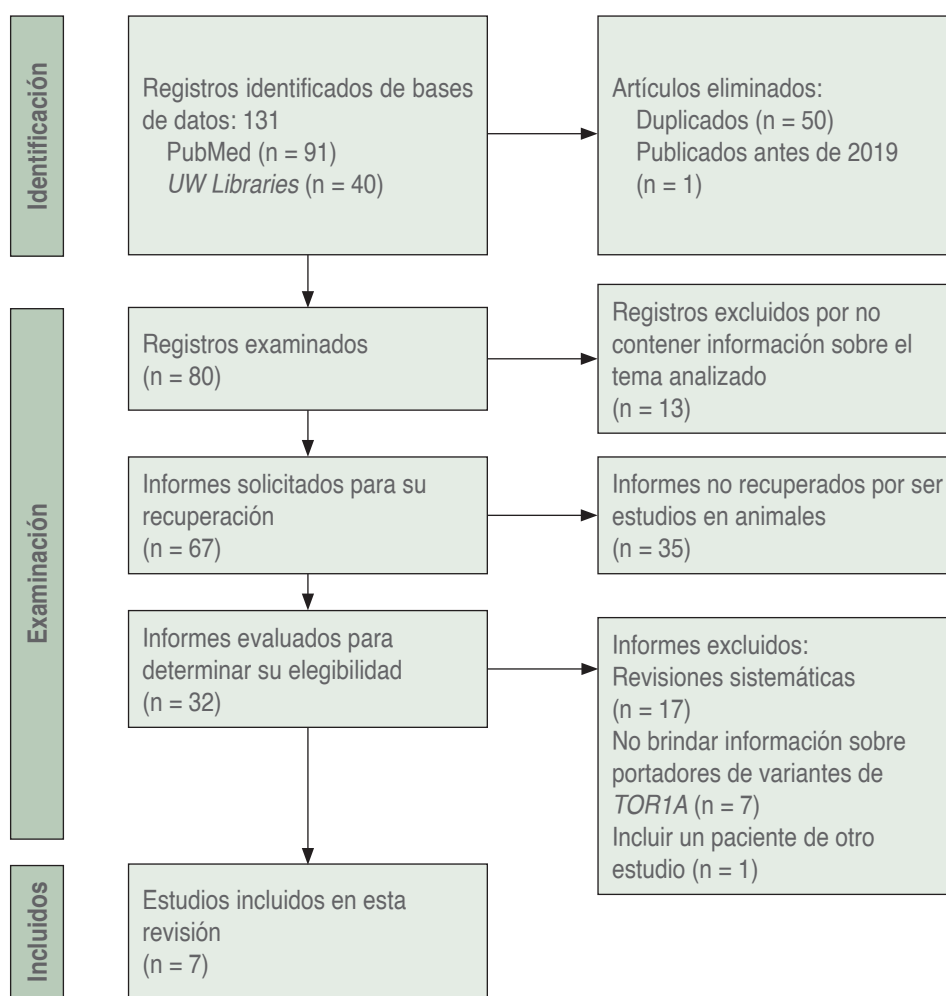


Tabla 1: Descripción de sujetos con distonía (DYT) generalizada en los artículos seleccionados.

Autor y año	País	N	Sexo	Variante en TOR1A*	Edad de inicio (años)	Edad de DYT generalizada** (años)	Sitio de inicio	Historia familiar	Tratamiento
Giri et al. 2019	India	1 PSM	F	c.907_909delCAG	NA	NA	NA	NA	LC, clonazepam, tetrabenazina y trihexifenidilo
		2 PCM	M		10	26	MS	+	
			M		10	21	MI	+	
Gamberin et al. 2019	Italia	12 PSM	7 F	c.907_909delCAG	NA	NA	NA	NA	LC, clonazepam, THP y propranolol
			5 M		NA	NA	NA	NA	
		2 PCM	M		43	53	C	-	
			F		43	48	MS	-	
Van Coller et al. 2021	Sudáfrica	3 PCM	F	c.907_909delCAG	12	14	C	-	ECP después de no responder al tratamiento farmacológico (THP y TB)
			M		9	10	C	+	
			F		12	17	MI	+	
Wu et al. 2021	Taiwán	1 PCM	M	c.907_909delCAG	11	25	MI	+	AC, clonazepam y TB
Hanaoka et al. 2021	Japón	2 PCM	M	c.907_909delCAG	8	9	MS	+	Levodopa
			M		6	9	MI	+	
Li-Xi L et al. 2023	China	2 PSM	2F	c.907_909delCAG	NA	NA	NA	NA	Tratamiento farmacológico
		3 PCM	M		15	20	MS	+	
			M		9	13	MI	-	
			M		11	17	MS	+	
Thomsen et al. 2024	Corea del Sur	8 PCM	M	c.907_909delCAG	9			-	Tratamiento farmacológico
	Alemania		M		25	NE	NE	-	
	Alemania		M		11			-	
	Alemania		M		4			+	
	Alemania		M		12			-	
	Alemania		M		7			-	
	Alemania		F		10			-	
	España		M		12			-	

* La posición en cADN es de acuerdo con el mARN de referencia del NCBJ, NM_000113.3 y del ensamblado hg38.
** Edad de generalización de la distonía.
- = historia familiar negativa. + = historia familiar positiva. AC = anticolinérgicos. C = cervical. ECP = estimulación cerebral profunda. LC = Levodopa-carbidopa. MI = miembros inferiores. MS = miembros superiores. NA = no aplica. NE = no especificado. PCM = portadores con manifestaciones clínicas. PSM = portadores asintomáticos. TB = toxina botulínica. THP = trihexifenidilo.

ralización a los nueve años; fue tratado con levodopa en mismas dosis que su hermano y persistencia de los síntomas, por lo que se le agregaron agentes anticolinérgicos (risperidona, zonisamida y carbamazepina) a su tratamiento, sin mostrar mejoría. Finalmente, un incremento de la dosis de levodopa/carbidopa (8.8 mg/kg/día) fue eficaz.

En el estudio de Li-Xi L y colaboradores (2023),¹⁹ se identificaron cinco portadores de la variante c.907_909delGAG, de los cuales tres cursan con DYT-TOR1A. El primer caso fue un varón de 20 años con inicio en la mano derecha a los 15 años, cuya variante fue heredada de su madre asintomática. El segundo caso fue un varón cuyos síntomas iniciaron a los nueve años en miembros inferiores, con afectación posterior y gradual del cuello, del tronco y DYT generalizada en un periodo de cuatro años. Aunque su madre presentaba inestabilidad al caminar no hubo muestra de ADN disponible para el estudio molecular. El tercer paciente fue un varón con inicio en la mano derecha a los 11 años y un progreso a DYT generalizada seis años después; la madre fue portadora asintomática de la delección.

Por último, Thomsen y asociados (2024)²⁰ describieron ocho portadores de la variante c.907_909delGAG con DYT generalizada, todos bajo tratamiento farmacológico, aunque no se especificó la edad en la que progresaron. La muestra comprendió siete varones y una mujer; la edad de inicio de los síntomas estuvo entre los cuatro y 25 años. Sólo uno de los casos reportó historia familiar positiva de DYT.

Los 36 sujetos incluidos en esta revisión fueron portadores de la variante c.907_909delGAG de TOR1A; sin embargo, sólo 21 de ellos mostraron manifestaciones clínicas (58.33%) y tenían diagnóstico de distonía generalizada; el resto fueron familiares portadores asintomáticos. En cuanto al sexo de los casos, 14/36 (38.8%) fueron femeninos. El promedio de edad de inicio de los síntomas fue de 13.76 ± 10.27 años (rango: 4-43); siete de los pacientes (5.4%) iniciaron antes de los 10 años; más de la mitad de los casos (12/21, 57.14%) debutó entre los 10 a 30 años, y únicamente dos pacientes (9.5%) fueron atípicos con un inicio tardío (> 40 años).¹⁵ La información en trece de los pacientes sobre la progresión hacia una DYT generalizada fue muy variable; ocho de ellos (61.53%) progresaron en un periodo de dos a seis años; un paciente evolucionó rápidamente en un año;¹⁶ mientras que cuatro casos (19.05%) progresaron en un lapso de más de 10 años.^{14,15,17}

La región de inicio en 21 pacientes con DYT-TOR1A fue heterogénea, ya que, de los 13 pacientes con esta información, cinco (38.46%) iniciaron con síntomas en miembros superiores, cinco (38.46%) en miembros inferiores y únicamente tres casos (23.08%) iniciaron con DYT cervical.

En cuanto a los antecedentes familiares de DYT, 12 de los 21 pacientes sintomáticos (57.14%) reportaron historia familiar positiva, y nueve de ellos (42.86%) no presentaron antecedentes de esta patología. Finalmente, el tratamiento de tipo farmacológico fue reportado para los 21 pacientes incluidos en la revisión; seguido por la inyección con toxina botulínica en tres pacientes; mientras que la ECP se realizó únicamente a dos pacientes.

DISCUSIÓN

La *Figura 2* muestra la variante c.907_909delGAG de TOR1A, la eliminación del residuo de ácido glutámico en la torsina A, y la heterogeneidad fenotípica de DYT-TOR1A. Debido a la diversidad de presentaciones clínicas relacionadas a la DYT-TOR1A, el diagnóstico, el pronóstico, el tratamiento y el asesoramiento genético de esta patología representan un gran reto para los profesionales de la salud.

Los estudios descritos en esta revisión identificaron 36 portadores de la variante c.907_909delGAG; de los cuales 15 fueron portadores asintomáticos (41.6%), atribuible a la baja penetrancia (≈ 30%) característica de esta patología.²¹

La presentación clínica de los pacientes fue claramente heterogénea en los diferentes trabajos, incluyendo variabilidad intrafamiliar, lo que confirma la heterogeneidad clínica de DYT-TOR1A ampliamente documentada.¹⁶ Esta entidad presenta una aparición de los síntomas típicamente antes de los 26 años, con mayor riesgo de generalización después de esta edad.²² En seis de los siete estudios revisados, la edad de inicio de los síntomas ocurrió en un rango de cuatro a 25 años y únicamente un estudio presentó un caso de inicio tardío para DYT-TOR1A.¹⁵

Otra de las características fenotípicas clásicas de la DYT-TOR1A generalizada es el sitio de inicio de los síntomas en extremidades (superiores o inferiores). Hasta el 95% de los pacientes con DYT-TOR1A tienen afectación de las extremidades, mientras que la afectación craneal y del cuello se producen con menor frecuencia.^{5,11} Esta situación es similar a lo observado en esta revisión, ya que la mitad de los pacientes presentó un inicio en extremidades (supe-

Figura 2:

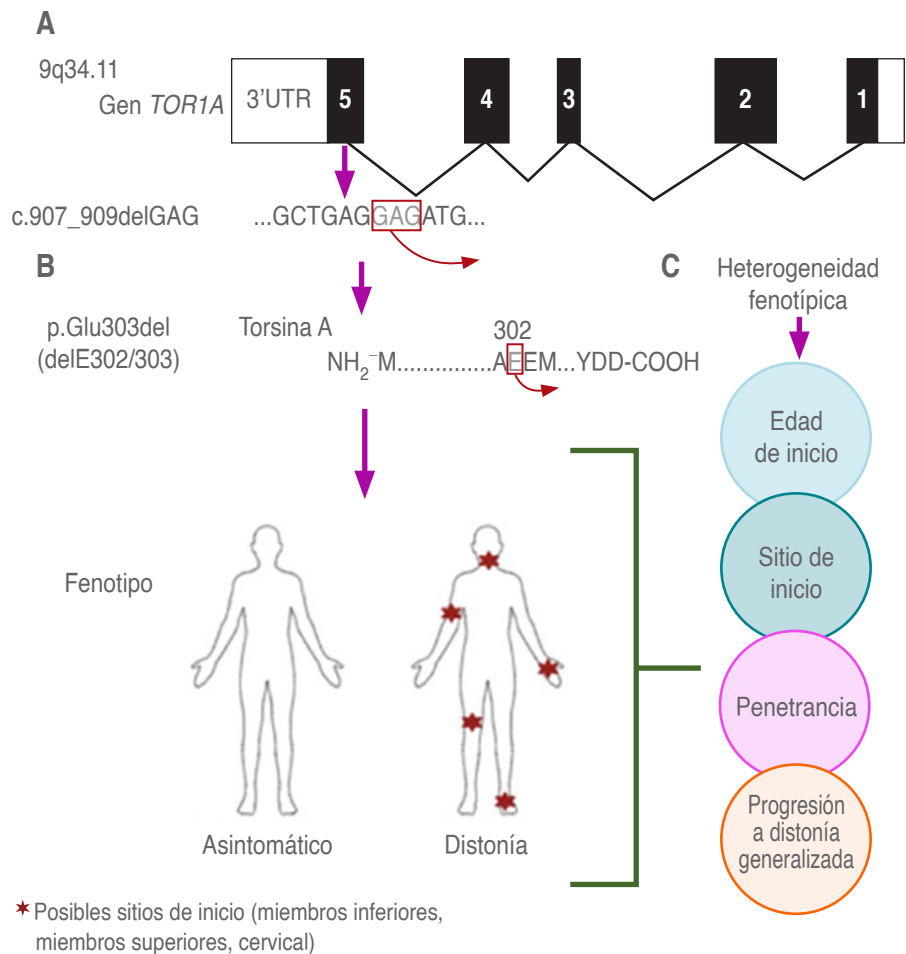
Representación de la heterogeneidad fenotípica que presentan los sujetos portadores de la variante c.907_909delGAG.

A) Estructura del gen *TOR1A* que consta de 5 exones y la delección del triplete GAG a partir del nucleótido 907 de la cadena antisentido del ADN.

B) Representación del resultado de la delección en la proteína torsina A. La eliminación en fase del GAG triplete en el gen elimina un ácido glutámico en la proteína (p.Glu303del).

C) Representación de la heterogeneidad fenotípica de los portadores de la delección; sujetos con la delección sin manifestaciones clínicas (asintomáticos) y pacientes con distonía que muestran heterogeneidad fenotípica en la edad de inicio, el sitio de inicio de la distonía, la penetrancia y la progresión a distonía generalizada.

Creado con BioRender.com



riores o inferiores) y sólo tres pacientes tuvieron inicio cervical. Previamente se ha documentado que los pacientes con inicio en extremidades superiores tienen un mayor riesgo de desarrollar afectación generalizada en comparación con los de inicio en las extremidades inferiores.²³ En los casos aquí descritos no se mostró ninguna tendencia referente a este comportamiento.

Al igual que en otras DYT, la DYT-*TOR1A* progresa hacia una forma generalizada dentro de los cinco años posteriores al inicio de la enfermedad.²² Se ha descrito que el riesgo de generalización es mayor cuando existe un inicio temprano y un riesgo casi nulo cuando comienza después de los 32 años;²⁴ no obstante, en esta revisión hubo dos casos que iniciaron tardíamente y que progresaron a una DYT generalizada.

En los siete estudios descritos se muestra que, aunque todos los sujetos eran portadores de la variante c.907_909delGAG en el gen *TOR1A*, algunos de ellos fueron asintomáticos, y los portadores sintomá-

ticos tuvieron presentaciones clínicas y cursos de la enfermedad muy diferentes; resaltando la variabilidad fenotípica interpaciente e intrafamiliar, como en el caso de los gemelos monocigóticos y su padre.¹⁸ Esta característica de la DYT-*TOR1A* ya ha sido reportada previamente.^{8,21,25} La alta incidencia de la variabilidad fenotípica indica que la correlación genotipo-fenotipo es complicada y que las manifestaciones clínicas de DYT-*TOR1A* pueden estar influenciadas por modificadores ambientales y genéticos.¹⁸

Todos los pacientes de esta revisión recibieron tratamiento farmacológico para la DYT-*TOR1A*. Entre los fármacos más utilizados se encontró el trihexifenidilo (THP) que facilita la excitabilidad de las uniones neuromusculares, presenta una tasa de eficacia del 71%, pero también produce efectos secundarios diversos.²⁶⁻²⁹ Seis de los pacientes incluidos en esta revisión señalaron el uso de este fármaco.^{14,16} El uso de benzodiazepinas, como el

diazepam y el clonazepam, reduce los síntomas del trastorno de tensión muscular;³⁰ en tres de los siete de los trabajos analizados emplearon estos fármacos para el tratamiento de la DYT-TOR1A.^{14,17,18} Otros fármacos empleados en el tratamiento de la DYT-TOR1A son los antidepresivos, entre los que se encuentra la risperidona, la cual se menciona en uno de los trabajos analizados.¹⁸

El uso de toxina botulínica a partir de la década de 1980 representó el avance más importante en el tratamiento de la DYT,³¹ y fue empleada en 4/21 pacientes de los trabajos descritos en esta revisión.^{16,17} Esta opción terapéutica proporciona un alivio a los síntomas de DYT, y en un estudio que incluyó 2,026 pacientes con DYT aislada, el 61% de ellos recibieron tratamiento con toxina botulínica, convirtiéndolo en el tratamiento más utilizado para la DYT hasta la fecha.³² La intervención quirúrgica para la ECP (*DBS: Deep Brain Stimulation*) que utiliza electrodos implantados en núcleos cerebrales profundos para regular la actividad neuronal a través de estimulación eléctrica es otra opción para atender la DYT-TOR1A en pacientes cuyos síntomas no se pueden controlar con terapia farmacológica o toxina botulínica.^{16,33,34} La mejora que experimentan los pacientes con la ECP y que les permite vivir de forma más independiente ha sido descrita en un metaanálisis de pacientes con DYT generalizada.^{35,36} Sin embargo, la ECP también presenta riesgos y efectos secundarios tales como infección, sangrado y desplazamiento de los electrodos; por lo que los pacientes deben someterse a un seguimiento estrecho y ajustes postoperatorios regulares.^{37,38}

Los hallazgos encontrados en esta serie de estudios confirman el amplio espectro fenotípico y la heterogeneidad clínica en DYT-TOR1A y sugieren que esto podría obedecer a influencias ambientales, genéticas y epigenéticas;¹⁸ por lo que los estudios adicionales de regulación génica, incluyendo a los mecanismos epigenéticos favorecerá una mejor comprensión de esta variabilidad.¹⁶ De manera adicional, es importante realizar estudios de pacientes con DYT-TOR1A en poblaciones latinoamericanas (como la mexicana) ya que no existen actualmente.

Nuestro trabajo plantea una visión global de las características fenotípicas de la DYT-TOR1A y representa el primer reporte latinoamericano en su tipo. No obstante, reconocemos limitaciones como haberse enfocado sólo a publicaciones de los últimos cinco años, así como por únicamente haber incluido trabajos en idioma inglés y español.

CONCLUSIONES

DYT-TOR1A generalizada representa un reto en la práctica clínica debido a su heterogeneidad en las manifestaciones clínicas, incluyendo el inicio de la enfermedad, la penetrancia y la progresión a una DYT generalizada severa, lo que representa un problema en el diagnóstico y pronóstico del padecimiento. Por ello, es necesario realizar investigaciones futuras para dilucidar los mecanismos involucrados en la heterogeneidad fenotípica que caracteriza a este padecimiento.

Referencias

1. Balint B, Bhatia KP. Dystonia: An update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27 (4): 468-476. doi: 10.1097/WCO.0000000000000114
2. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Prim*. 2018; 4 (1): 25. doi: 10.1038/s41572-018-0023-6
3. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013; 28 (7): 863-873. doi: 10.1002/mds.25475
4. Hettich J, Ryan SD, de Souza ON, Saraiva Macedo Timmers LF, Tsai S, Atai NA et al. Biochemical and cellular analysis of human variants of the DYT1 dystonia protein, TorsinA/TOR1A. *Hum Mutat*. 2014; 35 (9): 1101-1113. doi: 10.1002/humu.22602
5. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet*. 1997; 17 (1): 40-48. doi: 10.1038/ng0997-40
6. Weisheit CE, Pappas SS, Dauer WT. Inherited dystonias: clinical features and molecular pathways. *Handb Clin Neurol*. 2018; 147: 241-254. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00016-6
7. Grundmann K, Laubis-Herrmann U, Bauer I, Dressler D, Vollmer-Haase J, Bauer P et al. Frequency and phenotypic variability of the GAG deletion of the DYT1 gene in an unselected group of patients with dystonia. *Arch Neurol*. 2003; 60 (9): 1266-1270. doi: 10.1001/archneur.60.9.1266
8. Ozelius L, Lubarr N. DYT1 early-onset isolated dystonia. *GeneReviews®*. 1999.
9. Kock N, Naismith TV, Boston HE, Ozelius LJ, Corey DP, Breakefield XO, Hanson PI. Effects of genetic variations in the dystonia protein torsinA: identification of polymorphism at residue 216 as protein modifier. *Hum Mol Genet*. 2006; 15 (8): 1355-1364. doi: 10.1093/hmg/ddl055
10. Risch NJ, Bressman SB, Senthil G, Ozelius LJ. Intragenic cis and trans modification of genetic susceptibility in DYT1 torsion dystonia. *Am J Hum Genet*. 2007; 80 (6): 1188-1193. doi: 10.1086/518427.

11. Ozelius LJ, Bressman SB. Genetic and clinical features of primary torsion dystonia. *Neurobiol Dis.* 2011; 42 (2): 127-135. doi: 10.1016/j.nbd.2010.12.012
12. Hamid M, Rahnavard S. Quantitative evaluation of DYT1 promoter methylation in dystonia patients. *Health Biotechnology and Biopharma (HBB).* 2020; 4 (3): 19-27. doi: 10.22034/HBB.2020.15
13. Moro E, LeReun C, Krauss JK, et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2017; 24 (4): 552-560. doi: 10.1111/ene.13255
14. Giri S, Biswas A, Das SK, Ray K, Ray J. Primary generalized dystonia due to TOR1A Δ GAG mutation in an Indian family with intrafamilial clinical heterogeneity. *Neurol India.* 2019; 67 (3): 872-875. doi: 10.4103/0028-3886.263172
15. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Barrano G, Bonizzato A, Padovani A et al. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov Disord.* 2006; 21 (10): 1782-1784. doi: 10.1002/mds.21056
16. Van Coller R, Schutte CM, Lubbe E, Ngele B. TOR1A mutation-related isolated childhood-onset generalised dystonia in South Africa. *S Afr Med J.* 2021; 111 (10): 946-949. doi: 10.7196/SAMJ.2021.v111i10.15801.
17. Wu MC, Chang YY, Chen YF, Lan MY, Chen PL, Tai CH et al. Investigating DYT1 in a Taiwanese dystonia cohort. *J Formos Med Assoc.* 2022; 121 (1 Pt 2): 375-380. doi: 10.1016/j.jfma.2021.05.017
18. Hanaoka Y, Akiyama T, Yoshinaga H, Miyamoto R, Kawarai T, Kaji R et al. Monozygotic twins with DYT-TOR1A showing jerking movements and levodopa responsiveness. *Brain Dev.* 2021; 43 (7): 783-788. doi: 10.1016/j.braindev.2021.03.005
19. Li LX, Liu Y, Huang JH, Yang Y, Pan YG, Zhang XL et al. Genetic spectrum and clinical features in a cohort of Chinese patients with isolated dystonia. *Clin Genet.* 2023; 103 (4): 459-465. doi: 10.1111/cge.14298
20. Thomsen M, Marth K, Loens S, Everding J, Junker J, Borngräber F et al. Large-scale screening: phenotypic and mutational spectrum in isolated and combined dystonia genes. *Mov Disord.* 2024; 39 (3): 526-538. doi: 10.1002/mds.29693
21. Opal P, Tintner R, Jankovic J, Leung J, Breakefield XO, Friedman J et al. Intrafamilial phenotypic variability of the DYT1 dystonia from asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. *Mov Disorder.* 2002; 17 (2): 339-345.
22. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, de Leon D, Klein C, Kramer PL et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology.* 2000; 54 (9): 1746e52.
23. Ozelius L, Lubarr N. DYT1 Early-Onset Isolated Dystonia. 1999. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
24. Elia AE, Filippini G, Bentivoglio AR, Fasano A, Ialongo T, Albanese A. Onset and progression of primary torsion dystonia in sporadic and familial cases. *Eur J Neurol.* 2006; 13 (10): 1083-1088. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01387.x
25. Gasser T, Windgassen K, Bereznai B, Kabus C, Ludolph AC. Phenotypic expression of the DYT1 mutation: a family with writer's cramp of juvenile onset. *Ann Neurol.* 1998; 44 (1): 126-128
26. Jabbari B, Scherokman B, Gunderson CH, Rosenberg ML, Miller J. Treatment of movement disorders with trihexyphenidyl. *Mov Disord.* 1989; 4 (3): 202-212. doi: 10.1002/mds.870040302
27. Schwarz CS, Bressman SB. Genetics and treatment of dystonia. *Neurol Clin.* 2009; 27 (3): 697-718, vi. doi: 10.1016/j.ncl.2009.04.010
28. Thenganatt MA, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Neurotherapeutics.* 2014; 11 (1): 139-152. doi: 10.1007/s13311-013-0231-4
29. Lumsden DE, Kaminska M, Tomlin S, Lin JP. Medication use in childhood dystonia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20 (4): 625-629. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.02.003
30. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord.* 2013; 28 (7): 1001-1012. doi: 10.1002/mds.25552
31. Skogseid IM. Dystonia--new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2014; (198): 13-19. doi: 10.1111/ane.12231
32. Pirio Richardson S, Wegele AR, Skipper B, Deligtisch A, Jinnah HA; Dystonia Coalition Investigators. Dystonia treatment: patterns of medication use in an international cohort. *Neurology.* 2017; 88 (6): 543-550. doi: 10.1212/WNL.0000000000003596
33. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (12): 1029-1038. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70257-0
34. Meyer E, Carss KJ, Rankin J, Nichols JM, Grozeva D, Joseph AP et al. Mutations in the histone methyltransferase gene KMT2B cause complex early-onset dystonia. *Nat Genet.* 2017; 49 (2): 223-237. doi: 10.1038/ng.3740
35. Brüggemann N, Kühn A, Schneider SA, Kamm C, Wolters A, Krause P et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. *Neurology.* 2015; 84 (9): 895-903. doi: 10.1212/wnl.0000000000001312
36. Pauls KAM, Krauss JK, Kampfer CE, Kühn AA, Schrader C, Südmeyer M et al. Causes of failure of pallidal deep brain stimulation in cases with

pre-operative diagnosis of isolated dystonia. *Park Relat Disord.* 2017; 43: 38-48. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.023

37. Baizabal Carvallo JF, Mostile G, Almaguer M, Davidson A, Simpson R, Jankovic J. Deep brain stimulation hardware complications in patients with movement disorders: risk factors and clinical correlations. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012; 90 (5): 300-306. doi: 10.1159/000338222
38. Ostrem JL, San Luciano M, Dodenhoff KA, Ziman N, Markun LC, Racine CA et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: a 3-year follow-

up study. *Neurology.* 2017; 88 (1): 25-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000003451

Agradecimientos: a la Convocatoria para el Desarrollo Académico 2023, Fortalecimiento de la Investigación #FI34; de la UAM-X.

Declaraciones de financiamiento: apoyo para el fortalecimiento a la investigación otorgado por la Rectoría de la Unidad Xochimilco, Universidad Autónoma Metropolitana.

Conflicto de intereses: los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.