

DISTONIAS

CONCEITOS, CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA

JOÃO CARLOS PAPTERRA LIMONGI*

RESUMO - Pacientes portadores de movimentos distônicos têm sido relatados na literatura desde o fim do século passado. A conceituação clínica do movimento distônico tem sido debatida. Atualmente, é definida como uma síndrome de contrações musculares mantidas, frequentemente causando movimentos repetitivos ou de torção, ou posturas anormais. Distonias costumam ser classificadas segundo três critérios: distribuição, idade de início e etiologia. As formas generalizadas costumam iniciar-se na infância enquanto as formas focais quase sempre se iniciam na idade adulta. Movimentos e posturas distônicas podem ocorrer durante o repouso ou apenas durante o movimento voluntário. Geralmente pioram ou são desencadeados pela adoção de posturas específicas. Não se conhecem os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo aparecimento da distonia. Evidências obtidas a partir do estudo das formas secundárias sugerem o envolvimento de algumas regiões dos núcleos da base, particularmente o putâmen e o glóbo pálido.

PALAVRAS-CHAVE: distonia, núcleos da base, síndromes distônicas.

Dystonias: concepts, classification and pathophysiology

ABSTRACT - Since the last decades of the past century there have been several reports in the medical literature describing patients with dystonia. The clinical and phenomenological concepts of dystonic movements have been debated. Presently, dystonia is defined as a syndrome of sustained muscle contractions, frequently causing twisting and repetitive movements, or abnormal postures. Dystonia is usually classified according to three criteria: distribution, age of onset and etiology. The generalized forms often have their onset at childhood whereas the focal forms are most commonly seen in adults. Dystonic movements and postures can occur during resting or they can be precipitated by voluntary movements or by the adoption of specific posture patterns. The pathophysiologic mechanisms related to the appearance of dystonia are presently unknown. However, there are compelling evidences suggesting the involvement of some basal ganglia nuclei (e.g. putamen and globus pallidus) in the development of dystonia.

KEY-WORDS: dystonia, basal ganglia, dystonic syndromes.

ASPECTOS HISTÓRICOS E CONCEITUAIS

As primeiras descrições de pacientes com distonia apareceram esporadicamente na literatura médica a partir do final do século passado. Segundo Fahn¹⁸, Gowers, em 1888, utilizou o termo "coréia tetanóide" para descrever movimentos anormais lentos e persistentes em dois irmãos que mais tarde viriam a ser reconhecidos como portadores da doença de Wilson. Vários outros termos foram utilizados nessa época como, por exemplo, "espasmos histéricos", "mioclonia do tronco", "câimbras tônicas" e "neurose de torção".

*Doutor em Medicina, Médico Assistente da Divisão de Neurologia do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Aceite: 28-setembro-1995.

Em 1908, Schwalbe (apud Fahn¹⁸) apresentou a primeira descrição detalhada de três irmãos portadores de uma síndrome caracterizada por “câimbras tônicas e sintomas histéricos” com transmissão autossômica dominante e mais tarde reconhecida como distonia generalizada hereditária. Embora argumentando que a histeria tivesse algum papel na gênese dessa afecção, Schwalbe corretamente admitia que outros fatores, possivelmente de causa orgânica, pudessem estar presentes. O termo distonia foi utilizado pela primeira vez por Oppenheim em 1911 (apud Fahn¹⁸) para caracterizar os movimentos anormais observados em 6 pacientes com afecção semelhante àquela descrita poucos anos antes por Schwalbe. Ao contrário deste, entretanto, Oppenheim procurou descartar um componente psicogênico, considerando sua causa primária como provavelmente orgânica. Os movimentos foram descritos como espasmos tônicos alternados com hipotonia. Além disso, havia comprometimento da marcha, movimentos de torção do tronco e membros, abalos musculares rápidos associados e, nos casos mais graves, deformidades posturais fixas. Foi Oppenheim quem introduziu as denominações “Dystonia musculorum deformans”, para enfatizar as alterações do tono muscular e a produção de deformidades posturais, e “Dysbasia lordotica progressiva” quando as alterações da marcha eram proeminentes.

Nesse mesmo ano, Flatau e Sterling (apud Jankovic & Fahn²⁴) descreveram 2 novos casos e criticaram a terminologia utilizada por Oppenheim. Argumentavam que o termo distonia era inadequado porque as flutuações do tono muscular nem sempre estavam presentes. Além disso, nem todos os pacientes apresentavam deformidades e não havia qualquer evidência de comprometimento muscular primário de modo que os termos “deformans” e “musculorum” também não lhes pareciam apropriados.

Atualmente, o termo distonia é amplamente aceito e seu significado original foi expandido. Além de descrever movimentos anormais específicos e flutuações do tono muscular, como sugerido por Oppenheim, distonia refere-se também a um grupo de entidades clínicas em que predominam tais movimentos. Desse modo, o termo distonia possui um significado semiológico e nosológico: o primeiro enquanto sintoma e o segundo enquanto síndrome clínica e frequentemente referida como distonia primária ou idiopática.

A conceituação clínica do movimento distônico tem sido debatida ao longo das últimas décadas. Os movimentos e posturas anormais nem sempre são uniformes e podem variar amplamente em relação à velocidade de contração muscular, distribuição dos músculos acometidos e presença de alterações posturais fixas e de outros movimentos involuntários associados como tremores e abalos musculares que se assemelham a mioclonias. Denny-Brown¹¹ considerava distonia como qualquer alteração do tono muscular que resultava em alterações posturais fixas. Tal abrangência provou-se inadequada uma vez que não distinguia entre mecanismos fisiopatológicos diferentes ou mesmo entidades nosológicas distintas. Além disso, alterações posturais nem sempre estão presentes nas distonias.

Recentemente, com o objetivo de uniformizar alguns conceitos básicos, uma comissão constituída de membros do Scientific Advisory Board of the Dystonia Medical Research Foundation, nos Estados Unidos, propôs a seguinte definição: “*Distonia é uma síndrome de contrações musculares mantidas, frequentemente causando movimentos repetitivos ou de torção, ou posturas anormais*”¹⁵. A denominação postura distônica refere-se a alterações posturais fixas ou com duração de vários minutos enquanto que movimentos distônicos, embora possam ser mais ou menos mantidos, são mais rápidos e não produzem deformidade persistente.

CLASSIFICAÇÃO

As distonias constituem grupo heterogêneo de afecções que podem resultar de diversas causas, manifestar-se clinicamente de vários modos e evoluir com graus variáveis de gravidade. Dessa forma, costumam ser classificadas segundo os seguintes critérios: distribuição, idade de início e etiologia.

Distribuição

De acordo com a distribuição dos músculos envolvidos, costumam ser reconhecidas 5 formas clínicas:

1. **Focal**, quando há acometimento de um grupo muscular restrito. Nesses casos, recebe denominação própria de acordo com a região anatômica envolvida. Os músculos mais frequentemente acometidos são os cervicais (distonia cervical, frequentemente referida como torcicolo espasmódico), orbiculares dos olhos (blefarospasmo), oromandibulolinguais, cordas vocais (disfonia espasmódica), do membro superior (câimbra do escritor) e do membro inferior.

2. **Segmentar**, caracterizada por movimentos distônicos em regiões contíguas do corpo. As mais frequentes são: distonia cranial (associação de blefarospasmo e distonia oromandibular ou síndrome de Meige), crânio-cervical

(distonia cranial associada à distonia cervical), braquial um ou ambos os membros superiores, podendo haver envolvimento axial), crural (ambos os membros inferiores ou um membro inferior associado a comprometimento do tronco) e axial (músculos cervicais e do tronco).

3. *Generalizada*, em que várias partes do corpo são acometidas, sempre com a presença de envolvimento segmentar crural.

4. *Multifocal*, quando duas ou mais regiões não contíguas estão envolvidas como por exemplo, a associação de blefarospasmo e distonia de um membro inferior.

5. *Hemidistonia*, com acometimento de apenas um lado do corpo e geralmente associada a lesões estruturais na região do putâmen contralateral^{36,51}.

Idade de início

A idade de aparecimento dos primeiros sintomas tem relevância uma vez que representa o fator isolado mais importante relativo à evolução e ao prognóstico¹⁸. As distonias primárias apresentam tipicamente início focal podendo-se manter de modo restrito ou progredir para envolver músculos contíguos e tornarem-se segmentares ou generalizadas. Marsden et al.³⁵, em análise de 72 casos de distonia primária, demonstraram que quanto mais cedo aparecerem os primeiros sintomas, maior será a probabilidade de adquirir a forma generalizada e manifestar sintomas mais intensos. Essa relação entre formas clínicas e idade de aparecimento foi também observada por Cooper et al.⁹ e, mais recentemente, por Fahn¹⁷. Ainda conforme recomendação do Scientific Advisory Board of the Dystonia Medical Research Foundation¹⁵, são consideradas 3 categorias de acordo com a faixa etária: distonias da infância (até 12 anos), da adolescência (13 a 20 anos) e do adulto (acima de 20 anos). A maior parte das distonias com início na infância progride para a forma generalizada, ao passo que no adulto predominam as formas focais e segmentares. Na adolescência podem ocorrer todas as formas clínicas¹⁹.

Etiologia

Segundo critério etiológico, podem ser considerados 2 grupos principais: as **distonias primárias** (idiopáticas) e as **secundárias** (sintomáticas).

As distonias primárias podem ser esporádicas ou familiares. Em sua maior parte, as distonias primárias focais do adulto são esporádicas enquanto as formas generalizadas da infância podem ser familiares e não familiares^{18,34}. As formas familiares são mais prevalentes em determinados grupos étnicos como em judeus da extração Ashkenazi⁴. Tanto nesse grupo como nos demais grupos étnicos a doença é transmitida segundo padrão autossômico dominante com penetrância incompleta de 30-40% e o gene foi localizado no braço longo do cromossomo 9 (q34, DYT-1). Do mesmo modo, as distonias paroxísticas, como as formas cinesigênica e não-cinesigênica, ou flutuantes, como a distonia progressiva hereditária com flutuações diurnas, costumam ser transmitidas de acordo com padrão autossômico dominante; no entanto, os genes responsáveis não parecem estar relacionados ao gene 9q34^{20,22}. Padrão de herança ligado ao cromossomo X foi reconhecido em famílias da ilha Panay nas Filipinas em que apenas indivíduos do sexo masculino são afetados, tem início na idade adulta, assume a forma generalizada e está frequentemente associada a sinais parkinsonianos³⁰.

As distonias secundárias podem estar associadas a grande número de afecções neurológicas. Foram agrupadas por Calne & Lang⁷ e posteriormente, com algumas modificações, por Jankovic & Fahn²⁵ segundo as seguintes categorias: distonias associadas a processos neurodegenerativos^{1,42,46,47,49}, distonias associadas a doenças metabólicas^{2,32}, distonias associadas a causas específicas^{5,6,23,28,37,38,41,53} e distonias psicogênicas. Na Tabela 1 são mostradas, junto à classificação etiológica, algumas das afecções que mais frequentemente podem apresentar distonia durante sua evolução.

FENOMENOLOGIA DO MOVIMENTO DISTÔNICO

A principal característica da distonia é a ocorrência de contrações musculares prolongadas que frequentemente deslocam e distorcem segmentos do corpo produzindo posturas anormais. Os espasmos musculares podem ser contínuos (resultando em posturas fixas) ou intermitentes (em que predominam contrações repetitivas, muitas vezes rítmicas). Frequentemente, abalos musculares rápidos sobrepõem-se a contrações distônicas mais lentas e costumam ser referidos como movimentos distônicos ou, quando apresentam natureza rítmica, tremores distônicos. Embora algumas vezes confundidos com movimentos anormais de natureza diversa, tais como tremores, mioclonias e coréias, diferenciam-se destes por seu caráter repetitivo e previsível associado ao

Tabela 1. Classificação das distonias segundo a etiologia*.

I- Distonias primárias*Hereditárias*

Autossômica dominante

- distonia de torção clássica (9 q34)
- distonias paroxísticas

- distonia com flutuações diurnas responsivas à levodopa

Ligada ao cromossomo X

*Esporádicas***II- Distonias secundárias***Associada a processos neurodegenerativos**Esporádicas*

- doença de Parkinson
- atrofia multisistêmica
- mielínólise pontina central

- paralisia supranuclear progressiva
- esclerose múltipla

Hereditárias

- doença de Wilson
- distonia-parkinsonismo juvenil
- doença de Hallervorden-Spatz
- ataxia-telangiectasia
- síndrome de Rett
- necrose estriatal bilateral da infância
- atrofia olivopontocerebelar

- coreia de Huntington
- atrofias palidais
- doença de Machado-Joseph
- neuroacantocitose
- doença de inclusão intraneuronal
- calcificação familiar dos núcleos da base
- paraplegia espástica familiar com distonia

Associada a distúrbios metabólicos

Aminoácidos

- acidemia glutárica
- homocistinúria

- acidemia metilmalônica
- doença de Hartnup

Lípides

- leucodistrofia metacromática
- lipídose distônica
- deficiência de hexosaminidase

- lipofuscinose ceróide
- gangliosidoses GM1 e GM2

Outras

- encefalopatias mitocondriais
- doença de Lesch-Nyhan

- doença de Leigh
- deficiência de vitamina E

Associada a causas específicas

Lesões perinatais e kernicterus (paralisia cerebral, distonia de início tardio)

Infecções

encefalites virais, encefalite letárgica, granulomas; panencefalite esclerosante subaguda, síndrome da imunodeficiência adquirida

Síndrome paraneoplásica

Lesões cerebrovasculares

Traumatismos crânio-encefálicos

Toxinas

manganês, monóxido de carbono, metanol

Drogas

levodopa, bromocriptina, neurolépticos, metoclopramida, anticonvulsivantes, bloqueadores de canal de cálcio, ergotamina

Distonia psicogênica

componente de torção sendo mais apropriadamente considerados como parte integrante da distonia²⁴. Caracteristicamente, o tremor distônico aumenta em intensidade e amplitude quando o paciente resiste voluntariamente à contração distônica primária e praticamente desaparece quando o sentido do movimento voluntário coincide com o da distonia.

Por outro lado, frequentemente observa-se a ocorrência de distonia concomitante a tremor, fenomenologicamente idêntico ao tremor essencial^{12,24,26,35}. Este distingue-se do tremor distônico por sua natureza persistente e por não apresentar variações em intensidade em relação à posição do segmento acometido. Muitas vezes está presente em partes do corpo não acometidos por distonia.

A relação nosológica entre distonia e tremor essencial é controversa¹⁰. Jankovic & Fahn²⁴ observaram a presença de tremor em 71% de 272 pacientes com distonia cervical. Dos 60% dos casos que apresentavam tremor cefálico, em 37% era do tipo distônico, em 30% era semelhante ao tremor essencial e em 8% havia combinação dos dois tipos. Além disso, 1/3 de todos os pacientes apresentavam tremor, em tudo idêntico ao tremor essencial, em regiões do corpo distantes da região cervical, principalmente nas mãos. Chan et al.⁹, em análise de 266 pacientes com distonia cervical idiopática, observaram tremor postural do tipo essencial nas mãos em 23% e tremor cefálico do tipo distônico em 21%. Rivest & Marsden⁴⁴ descreveram 12 pacientes nos quais havia presença simultânea de tremor e distonia. Em 5 desses pacientes havia tremor cefálico e/ou do tronco associado a características clínicas e eletromiográficas sugestivas, mas não conclusivas, de distonia. Em 4 pacientes, o quadro havia-se iniciado com tremor cefálico e posteriormente desenvolveu-se distonia cervical. Os três casos restantes apresentavam história de longa duração de tremor postural em membros superiores, que posteriormente estendeu-se ao segmento cefálico e, finalmente, desenvolveram distonia cervical típica; em um deles havia também distonia em um dos membros superiores. Estes estudos contrastam com o de Dubinsky et al.¹³ que, em análise de 296 casos de distonias primárias, encontraram alguma forma de tremor em 32 pacientes (10,8%). Destes, 24 apresentavam abalos musculares característicos de tremor distônico e apenas 8 (2,7%), todos com distonia cervical, apresentavam tremor do tipo essencial. Nesses 8 pacientes, o tremor havia precedido o início da distonia por período não menor que 5 anos. Trinta e três pacientes (11,2%) referiam história familiar positiva para tremor e incluíam: 30 pacientes com distonia cervical, 2 com câimbra do escritor e um com blefarospasmo. A falta de concordância observada em várias séries quanto à incidência de tremor essencial nas distonias está possivelmente relacionada em parte ao uso de critérios diferentes utilizados na caracterização dos tremores e em parte a diferenças na composição das populações estudadas. Com o objetivo de resolver essa questão, Dürr et al.¹⁴, estudaram 2 grandes famílias com tremor essencial através de análise de ligação genética. Concluíram que o gene (ainda não identificado) para tremor essencial não está ligado ao loco DYT-1 (relacionado a algumas formas de distonias primárias) e sugerem que tremor essencial e distonia sejam entidades geneticamente distintas.

Recentemente, Ferraz et al.³¹ sugeriram que a freqüente associação entre distonia e tremor postural esteja relacionada a mecanismos fisiopatológicos comuns envolvendo circuitos específicos dos núcleos da base.

Movimentos e posturas distônicas podem ocorrer durante o repouso ou apenas durante o movimento voluntário. Nas formas mais leves, podem se evidenciar apenas durante determinado tipo de atividade motora e são chamadas *distonias de ação específica*. O exemplo mais conhecido é a câimbra do escritor que afeta o membro superior apenas durante o ato de escrever e não em outras atividades que envolvem o uso desse membro. Distonias de ação específica podem ocorrer em várias situações como na câimbra do digitador, do pianista e dos instrumentistas de sopro, entre outras distonias ocupacionais. De modo geral, as distonias primárias manifestam-se inicialmente como *distonia de ação específica*. Algumas vezes, com a progressão do quadro, a distonia pode manifestar-se durante a realização de qualquer atividade motora envolvendo o segmento afetado e são referidas como *distonia de ação*. Nos casos mais graves, movimentos e posturas distônicas aparecem durante o repouso (*distonia de repouso*) e, nesses casos, a atividade motora voluntária, muitas vezes envolvendo músculos à distância do segmento acometido, intensifica o movimento anormal.

Movimentos distônicos são influenciados pela adoção de posturas específicas. Tendem a intensificar-se com a fadiga, estresse e outros fatores emocionais. São aliviados com repouso, relaxamento, sono leve e com os chamados "truques sensitivos" que consistem em estímulos táteis ou proprioceptivos produzidos pelo paciente em pontos específicos da região do corpo acometida com o objetivo de reduzir a contração muscular excessiva¹⁸. Nas fases profundas do sono os movimentos distônicos desaparecem por completo³⁴.

A utilização da eletromiografia (EMG) para a análise da atividade muscular das distonias permitiu enfatizar a presença de contração simultânea de músculos agonistas e antagonistas. Rothwell & Obeso⁵¹,

Tabela 2. Aspectos demográficos das distonias*.

Tipo	Incidência (por 10 ⁶ /ano)	Prevalência (por 10 ⁶)	Idade de início	Masc/Fem
Blefarospasmo	5		56(32-77)	4:3
Oromandibular	3		66(40-86)	1:4
Disfonia	2		35(16-67)	2:2
Torcicolo	11	89	45(19-76)	2:9
Câimbra escrivão	3		49(30-69)	4:0
Total focal	24	295		
Generalizada	2	34	20(3-49)	3:0

*Segundo Nutt et al. ⁴³

empregando técnicas polimiográficas em pacientes com várias formas de distonia, demonstraram a existência de anormalidades em mecanismos fisiológicos de inibição recíproca e a conseqüente contração excessiva de músculos antagonistas durante a atividade motora voluntária. Essas alterações não se comportam de modo constante e dependem, entre outras variáveis, do tipo de movimento e da adoção de posturas específicas. Tal observação sugere que a eventual ruptura de circuitos espinais locais resulte da perda de influências descendentes cuja origem, segundo inúmeras evidências, parece situar-se nos núcleos da base^{50,51}.

ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

São escassos os dados epidemiológicos disponíveis na literatura. Isso se deve, provavelmente, ao pouco interesse que havia no estudo das distonias que, até algumas décadas, não eram reconhecidas como síndrome de origem neurológica nem relacionadas a causa orgânica.

De acordo com levantamento da Mayo Clinic e do Rochester Epidemiology Project⁴³, a prevalência de distonias focais na população residente na área de Rochester foi estimada em 295 por 10⁶ pessoas (Tabela 2). A forma generalizada apresentou prevalência de 34 por 10⁶, maior que a encontrada na população de Israel (11 por 10⁶)²⁷ e menor do que a da população de raça judaica residente na cidade de Nova York (58 por 10⁶)¹⁶. Segundo estimativas de Marsden³⁴, considerando-se uma porcentagem adicional de 45% para as distonias generalizadas secundárias e de 10% para as distonias focais secundárias, a prevalência total seria de 391 por 10⁶. Na Tabela 3 são mostrados comparativamente os números relativos à prevalência de diversas doenças neurológicas segundo dados de Rochester.

Tabela 3. Prevalência das distonias e outras afecções neurológicas.

Doença	Prevalência (por 10 ⁶)
Esclerose Múltipla *	600
Doença de Parkinson *	1000
Coréia de Huntington *	67
Doença do neurônio motor	64
Miatenia grave *	38
DISTONIAS **	391
focais	329
generalizadas	62

*dados de Mayo Clinic-Rochester ⁴³.**estimativa segundo Marsden ³⁴.

ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS

Não se conhece a causa das distonias primárias. Embora não estejam associadas a lesões estruturais passíveis de detecção com os recursos atuais, evidências obtidas a partir do estudo das formas secundárias sugerem o envolvimento de algumas regiões dos núcleos da base, particularmente o putâmen⁴⁵ e o globo pálido³³. Entretanto, os núcleos da base podem não estar comprometidos diretamente mas algumas de suas conexões com outras estruturas como o córtex cerebral, tálamo e tronco cerebral.

Anatomia funcional dos núcleos da base

As principais conexões anatômicas envolvendo os circuitos motores dos núcleos da base são mostradas na Figura 1. O estriado (núcleo caudado e putâmen) constitui a estrutura receptora dos núcleos da base e para ele convergem aferências de praticamente todas

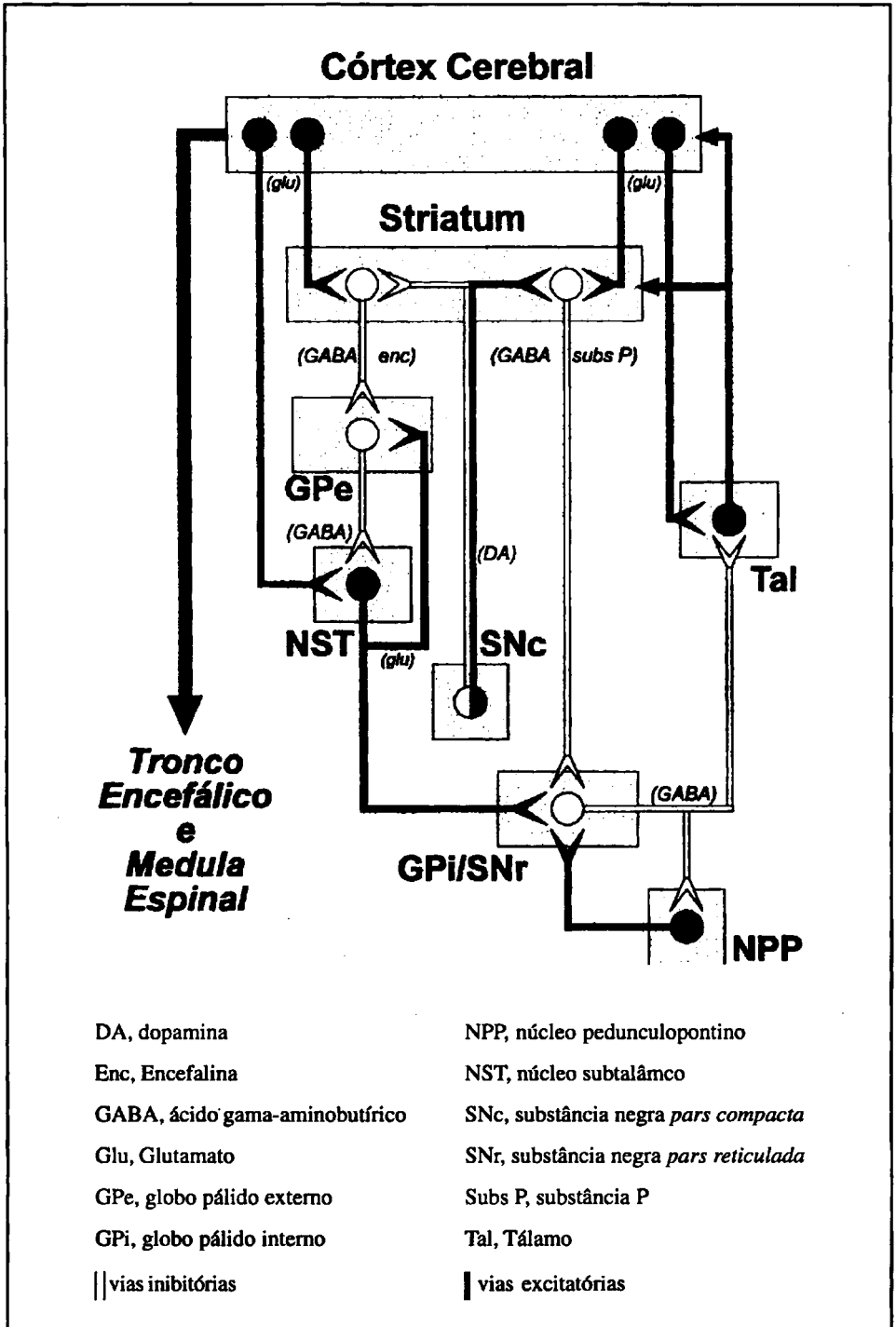


Fig 1. Representação esquemática das principais conexões motoras dos núcleos de base.

as áreas do córtex cerebral, alguns núcleos talâmicos, núcleos da rafe e substância negra pars compacta (SNc). A divisão interna do globo pálido (GPi) e a substância negra pars reticulata (SNr) constituem a via de saída dos núcleos da base.

O estriado e o GPi estão relacionados através de duas vias dispostas em paralelo. A via "indireta" origina-se no estriado, comunica-se com a divisão externa do globo pálido (GPe) e, via núcleo subtalâmico (NST), projeta-se para o GPi. A via "direta" comunica diretamente o estriado com o GPi. Os neurônios estriatais da via "indireta" utilizam como neurotransmissores o ácido gama-aminobutírico (GABA) e encefalina; os da via "direta" utilizam GABA e substância P. As células da SNc utilizam a dopamina (DA) como neurotransmissor, projetam maciçamente para o estriado e influenciam os dois grupos de neurônios estriatais de maneira oposta: apresentam atividade inibitória sobre os neurônios da via "indireta" e excitatória sobre os da via "direta". A eferência do GPi para o tálamo é inibitória e utiliza GABA, enquanto a projeção do tálamo para o córtex (essencialmente para a área motora suplementar e córtex motor) é excitatória. Além da eferência para o tálamo, o GPi projeta também para o núcleo pedunculopontino (NPP), relacionado principalmente a reflexos de ajuste postural. As aferências do córtex para o estriado são excitatórias e utilizam o glutamato como principal neurotransmissor.

A atividade de base no estriado constitui-se de descargas de baixa frequência enquanto o oposto ocorre no GPi. Quando a via "direta" é ativada através da via córtico-estriatal, inverte-se momentaneamente essa relação e ocorre uma pausa no GPi que por sua vez libera o tálamo da inibição tônica de base e excita o córtex cerebral. Por sua vez, a ativação da via "indireta" inibe o GPe e excita o GPi a níveis ainda maiores de atividade, o que resulta em inibição do tálamo e, conseqüentemente, da projeção tálamo-cortical. Dessa forma os dois sistemas eferentes estriatais apresentam efeitos antagônicos nas células-alvo do tálamo: o "direto" facilitando o movimento e o "indireto" suprimindo sinergias motoras indesejadas.

Modelos experimentais de distonias

Mitchell et al.⁴⁰ desenvolveram modelo de distonia em primatas nos quais era induzida síndrome parkinsoniana por injeção intracarotídea de 1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridina (MPTP). Esses animais eram em seguida tratados com apomorfina, agonista da DA com atividade mista nos receptores D1 e D2, ou com levodopa associada ao inibidor da decarboxilase periférica. No início do tratamento, os sintomas parkinsonianos eram totalmente revertidos mas, após algumas semanas, eram observados movimentos coreicos, os quais iam adquirindo progressivamente características de balismo. Após 7-18 meses de tratamento continuado, apresentavam evidentes movimentos distônicos de pico-de-dose caracterizados por posturas anormais do pescoço e dos membros. Nessa fase, os animais eram sacrificados e cortes do cérebro mapeados com técnica de autoradiografia utilizando a 2-deoxiglucose (2-DG), a qual compete com a glicose para a recaptção em terminais sinápticos. Foram observados aumento de recaptção de 2-DG no estriado, NST, GPi e SNpr; e diminuição de recaptção nos núcleos ventral anterior e ventral lateral do tálamo. Esse método provavelmente reflete a somatória da atividade de terminais sinápticos em determinada estrutura e não dos corpos celulares contidos nessa mesma estrutura. Como consequência, a interpretação dos resultados deve levar em consideração que alterações na frequência de descarga de um neurônio são refletidas por alterações em suas áreas de projeção e não em sua estrutura de origem. De acordo com esse modelo, pode-se considerar que o aumento da recaptção de 2-DG no NST seja provavelmente o resultado do aumento da atividade de sua principal via aferente que se origina no GPe. Como essa projeção é inibitória, o NST estaria excessivamente inibido. Por sua vez, o aumento de captação de 2-DG no GPi deve refletir aumento de atividade de uma de suas duas principais aferências que são o NST e o estriado. Como o NST está provavelmente hipotativo, conforme sugerido acima, a aferência responsável deve ser aquela proveniente do estriado. Por outro lado, a redução de atividade sináptica observada em núcleos do tálamo deve refletir a redução da atividade neuronal no GPi. Esses achados parecem sugerir que, pelo menos nesse modelo, ocorre hiperatividade da via inibitória estriato-GPi e diminuição da atividade da via excitatória NST-GPi e da via inibitória GPi-talâmica. A inibição do GPi se faz, portanto, através de ambas as vias, "direta" e "indireta", e resulta em liberação do tálamo das influências inibitórias originárias naquele núcleo. Estudos recentes demonstraram que o GPi projeta também para o NPP e existem algumas evidências de que essa via poderia estar implicada no aparecimento de distonia. De maneira análoga ao que ocorre com o tálamo, nesse modelo o NPP estaria também liberado da influência do GPi^{3,39}.

Correlações anátomo-clínicas

Numerosas publicações de relatos de casos e séries anátomo-clínicas sugerem fortemente o envolvimento dos núcleos da base na gênese das distonias secundárias. Entretanto, poucos desses estudos têm contribuído de

modo significativo para a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Além disso, a baixa incidência de alterações observadas por neuroimagem ou através de exame anátomo-patológico em casos de distonias primárias contribui para que o tema permaneça pouco esclarecido.

Leiguarda et al.³¹ descreveram 7 pacientes com hemiparesia e afasia devido a lesão vascular isquêmica. Todos apresentavam comprometimento de áreas corticais e 4 deles apresentavam lesões associadas em núcleos da base. Cinco pacientes desenvolveram hemidistonia dolorosa durante tratamento com altas doses do agonista do receptor D2 bromocriptina. Em 2 deles não parecia haver comprometimento dos núcleos da base que pudessem ser detectados através de métodos de neuroimagem. Por outro lado, em um dos pacientes que não apresentaram distonia havia evidência de lesão lenticular. A relativa diversidade anatômica das lesões sugere que as distonias podem ocorrer como resultado de ruptura em várias regiões dos núcleos da base ou de estruturas a eles relacionadas. Além disso, a ausência de lesões visíveis em núcleos da base em 2 pacientes que desenvolveram distonia não exclui a presença de alterações estruturais sutis e não detectáveis pelos métodos atuais de neuroimagem. O mecanismo de ação responsável pelo aparecimento de distonia nesses casos não está esclarecido. Deve ser considerada a possibilidade de ocorrer modificação da resposta de neurônios estriatais como resultado de lesão de projeções córtico-estriatais. Admitindo-se esta hipótese, altas doses de bromocriptina poderiam causar diminuição excessiva da atividade do NST, e conseqüentemente do GPI (inibição da "via indireta"), e/ou inibição direta do estriado sobre o GPI (ativação da "via direta"). Outras possibilidades incluem: a) modificação funcional da SNpc devido à perda de possíveis aferências excitatórias corticais, alterando a resposta a agonistas dopaminérgicos; e b) envolvimento de vias dopaminérgicas com origem em diencefalo e projeção para medula espinal. Nesse caso, a ação da bromocriptina sobre circuitos neuronais espinais profundamente modificados pela perda de influências descendentes poderia precipitar o desenvolvimento dos movimentos distônicos.

Wooten et al.⁵⁴ descreveram paciente do sexo masculino com quadro de início na idade adulta e 20 anos de evolução caracterizado por distonia generalizada de natureza progressiva, disartria, paralisia supranuclear do olhar, alterações da marcha e bradicinesia. O exame anátomo-patológico revelou atrofia seletiva intensa e bilateral do GPe e do NST com perda neuronal e gliose acentuada. Não havia qualquer alteração patológica no estriado, substância negra, mesencefalo ou cerebelo. Esse caso constitui exemplo de distonia cuja correlação anatomo-clínica evidencia envolvimento exclusivo da "via indireta". Como no modelo experimental de Mitchell et al.⁴⁰, o autor sugere que a distonia e outras discinesias dependam de processos patológicos que alterem vias eferentes estriatais para o GPI e resultem em aumento de inibição e/ou redução da excitação do GPI. Entretanto, o caráter seletivo do processo patológico nesse caso sugere que alterações da "via direta" não sejam obrigatórias podendo-se inclusive especular que sua integridade (e não necessariamente sua hiperatividade como ocorre no modelo experimental) represente condição essencial para o aparecimento de distonia.

REFERÊNCIAS

1. Berkovic SF, Karpati G, Carpenter S, Lang AE. Progressive dystonia with bilateral putaminal hypodensities. *Arch Neurol* 1987; 44:1184-7.
2. Blin O, Masson G, Serratrice G. Blepharospasm associated with pseudohypoparathyroidism and bilateral basal ganglia calcification. *Mov Disord* 1991;6: 379.
3. Boyce S, Clarke CE, Luquin R, Peggs D, Robertson RG, Mitchell JJ et al. Induction of chorea and dystonia in parkinsonian primates. *Mov Disord* 1990; 5:3-7.
4. Bressman SB, de Leon B, Brin MF, Risch N, Shale H, Burke RE et al. Inheritance of primary torsion dystonia among Ashkenazi Jews. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D(eds). *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988, 50:45-56.
5. Burguera JA, Catalá J, Casanova B. Thalamic demyelination and paroxysmal dystonia in multiple sclerosis. *Mov Disord* 1991; 6:379-83.
6. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S, Ilson J. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982; 32:1335-46.
7. Calne DB, Lang AE - Secondary dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB (eds). *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988, 50:9-33.
8. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord* 1991; 6:119-26.
9. Cooper IS, Cullinan T, Riklan M - The natural history of dystonia. *Adv Neurol* 1976; 14:157-69.
10. Couch JR. Dystonia and tremor in spasmodic torticollis. *Adv Neurol* 1976; 14:245-58.
11. Denny-Brown D. Clinical symptomatology of diseases of the basal ganglia. In: Vinken PJ, Bruyn GW. (ed). *(Diseases of the basal ganglia). Handbook of clinical neurology*. Amsterdam:North Holland, 1968, Vol 6:131-172.
12. Duane DD. Spasmodic torticollis: clinical and biologic features and their implications for focal dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50:473-92.

13. Dubinski AE, Gray CS, Koller WC - Essential tremor and dystonia. *Neurology* 1993; 43:2382-84.
14. Dürr A, Stevanin BS, Jedynek CP, Penet C, Agid Y, Brice A. Familial essential tremor and idiopathic torsion dystonia are different genetic entities. *Neurology* 1993; 43:2212-4.
15. Dystonia Medical Research Foundation. Ad Hoc Committee of the Scientific Advisory Board, 1984.
16. Eldridge R, Gottlieb R - The primary hereditary dystonias: genetic classification of 768 families and revised estimate of gene frequency, autosomal recessive form, and selected bibliography. *Adv Neurol* 1976; 14:457-74.
17. Fahn S. The varied clinical expressions of dystonia. *Neurol Clin* 1984, 2:541-54.
18. Fahn S. Concept and classification of dystonia - In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, (eds). *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988, 50:1-8.
19. Fahn S, Marsden CD, Calne DB - Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S (ed). *Movement disorders 2*. London: Butterworths, 1987: 332-58.
20. Falk CT, Bressman SB, Allen FH, Moskowitz C, Fahn S, Brin M. Linkage studies in families with dystonia: linkage analysis as a tool to locate and characterize the gene(s) for dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, (ed). *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988, 50:67-72.
21. Ferraz HB, Andrade LAF, Silva SMCA, Borges V, Rocha MSG. Tremor postural e distonia: aspectos clínicos e considerações fisiopatológicas. *Arq Neuropsiquiatr* 1994, 52:466-70.
22. Forsgren L, Holmgren G, Almay BGL, Drugge U. Autosomal dominant torsion dystonia in a swedish family. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, (ed). *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988, 50:83-92.
23. Jabbari B, Paul J, Scherokman B, Van Dam B - Posttraumatic segmental axial dystonia. *Mov Disord* 1992; 7:78-81.
24. Jankovic J, Fahn S - Dystonic Syndromes. In: Jankovic J, Tolosa E, (ed). *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Urban-Scharzenberg, 1988:283-314.
25. Jankovic J, Fahn S. Dystonic syndromes. In: Jankovic J, Tolosa E (ed). *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993.
26. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movements disorders. *Neurology* 1991; 41:1088-91.
27. Korczyn AD, Kahana E, Zilber N, Streiffer M, Karasso R, Alter M. Torsion dystonia in Israel. *Ann Neurol* 1980; 8:387-91.
28. Krauss JK, Mohadjer M, Noble F, Scheremet R. Hemidystonia due to a contralateral parieto-occipital metastasis: disappearance after removal of the mass lesion. *Neurology* 1991; 41:1519-20.
29. Larsen TA, Dunn HG, Jan JE, Calne DB - Dystonia and calcification of the basal ganglia. *Neurology* 1985; 35:533-7.
30. Lee LV, Pascasio FM, Fuentes FD, Viterbo GH - Torsion dystonia in Panay, Philippines. *Adv Neurol* 1976; 14:137-51.
31. Leiguarda R, Merello M, Sabe L, Starkstein S. Bromocriptine-induced dystonia in patients with aphasia and hemiparesis. *Neurology* 1993; 43:2319-22.
32. Limongi JCP. Utilização da toxina botulínica tipo A na terapêutica das distonias. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1994.
33. Markham CH. The dystonias. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; 5:301-7
34. Marsden CD. The dystonias. *Br Med J* 1990; 300:139-44.
35. Marsden CD, Harrison MJG, Bunday S. Natural history of idiopathic torsion dystonia. *Adv Neurol* 1976; 14:177-87.
36. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 1985; 108:463- 83.
37. Melamed E. Early-morning dystonia: a late side effect of long term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1979; 36:308-10.
38. Midgard R, Aarli JA, Julsrud OJ, Odegaard H. Symptomatic hemidystonia of delayed onset: magnetic resonance demonstration of pathology in the putamen and the caudate nucleus. *Acta Neurol Scand* 1989; 79:27-31.
39. Mitchell JJ, Crossman AR, Liminga U, Andren P, Gunne LM. Regional changes in 2-deoxyglucose uptake associated with neuroleptic-induced tardive dyskinesias in the Cebus monkey. *Mov Disord* 1992; 7:32-7.
40. Mitchell JJ, Luquin R, Boyce S, Clarke CE, Robertson RG, Sambrook MA et al. Neural mechanisms of dystonia: evidence from 2-deoxyglucose uptake study in a primate model of dopamine agonist-induced dystonia. *Mov Disord* 1990; 5:49-54.
41. Molho ES, Factor SA. Basal ganglia infarction as a possible cause of cervical dystonia. *Mov Disord* 1993; 8:213-6.
42. Morrison PJ, Patterson VH. Cranial dystonia (Meige syndrome) in postencephalitic parkinsonism. *Mov Disord* 1992; 7:90-1.

43. Nutt JG, Muentner MD, Melton J III, Aronson A, Kurand LT. Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB. (ed). *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988, 50:361-365.
44. Nygaard TG, Duvoisin RC. Hereditary dystonia-parkinsonism syndrome of juvenile onset. *Neurology* 1986; 36:1424-8.
45. Obeso JA, Giménez-Roldán J. Clinicopathological correlation in symptomatic dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB. (ed). *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988, 50:113-122.
46. Poewe WE, Lees AJ, Stern GM. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. *Ann Neurol* 1988; 23:73-78.
47. Rafal RD, Friedman JH. Limb dystonia in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1987; 37:1546-9.
48. Rivest J, Marsden CD. Trunk and head tremor as isolated manifestation of dystonia. *Mov Disord* 1990; 5:60-5.
49. Rivest J, Quin N, Marsden CD. Dystonia in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1990; 40:1571-78.
50. Rothwell JC, Day BL, Obeso JA, Berardelli A, Marsden CD - Reciprocal inhibition between muscles of the human forearm in normal subjects and in patients with idiopathic torsion dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB (ed). *Dystonia 2. Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1988, 50:133-139.
51. Rothwell JC, Obeso JA. The anatomical and physiological basis of torsion dystonia. In: Marsden CD, Fahn S. (ed). *Movement Disorders 2*. London: Butterworths, 1987:313-331.
52. Segawa M, Nomura Y, Kase M. Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. In: Vinken J, Bruyn GW, Klawans HL. (ed). *Handbook of clinical neurology*. Elsevier: Amsterdam, 1986, Vol 49(Extrapyramidal disorders): 227-234.
53. Tolge CF, Factor SA. Focal dystonia secondary to cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Mov Disord* 1991; 6:69-72.
54. Wooten GF, Lopes MBS, Harris WO, Reagan TJ, Vandenberg SR. Pallidolusian atrophy: dystonia and basal ganglia functional anatomy. *Neurology* 1993; 43:1764-8.