

CASO CLÍNICO: Distonia aislada persistente en un Bulldog inglés.

CASE REPORT: Isolated persistent acetazolamide responsive dystonia in an English Bulldog.

Fernando Pellegrino¹ MV DMV

Recibido: 12 Octubre 2020

Aceptado: 20 Febrero 2021

RESUMEN

Se describe un cuadro de distonía focal aislada persistente en un Bulldog Inglés, con características de distonía cervical con retrocolis, asociada a blefaroespasma y distonía oromandibular.

Palabra clave: distonia, blefaroespasma, bulldog.

ABSTRACT

In this article we describe a case of persistent isolated focal dystonia in an English Bulldog, with characteristics of cervical dystonia with retrocolis, associated with blepharospasm and oromandibular dystonia.

Key word: dystonia, bulldog.

¹Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.
Chorroarín 280 (1427) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Antecedentes

El caso comunicado corresponde a un Bulldog inglés llamado Aníbal, macho, que presentó un cuadro de aparición aguda, con inicio de los signos a los 105 días de edad. Al momento de la consulta tenía 156 días de vida.

Motivo de consulta

El perro viajó a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires para realizar una interconsulta con el

servicio de neurología de nuestro consultorio, por haber presentado episodios de blefaroespasma y protrusión de la membrana nictitante (fig. 1), salivación profusa, depresión del sensorio, obnubilación de la conciencia, hiperextensión cervical (disonía cervical con retrocolis) (fig. 2) con espasmos musculares rápidos y rítmicos en sentido caudodorsal (temblor distónico), alteraciones de la marcha y caídas, y dificultad deglutoria (disonía oromandibular).



Figura 1: El blefaroespasma se produce por afección del músculo orbicular de los párpados y aumenta por exposición a la luz brillante; la molestia ocasionada explica la protrusión de la membrana nictitante.



Figura 2: Distonía cervical. Se observa una postura distónica con retrocolis; el perro también tenía espasmos rápidos y rítmicos de la musculatura cervical en sentido caudodorsal (temblor distónico)

Anamnesis remota

El perro vive en la Provincia de Santa Fé, en una zona urbana, a 400 km de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Fue comprado a un criadero a los 45 días de vida. De acuerdo al criador, no tuvo problemas de parto, y su única hermana estaba en perfectas condiciones. Los padres eran primerizos, por lo que no existen antecedentes respecto a camadas anteriores. El perro tenía su plan sanitario (vacunas y desparasitaciones) al día, y nunca había manifestado ningún tipo de problema hasta que

empezó con los signos clínicos específicos que se comunican en este trabajo.

Anamnesis actual

Antes de la interconsulta con el servicio de neurología, el perro había tenido 4 episodios de gravedad creciente, previos al inicio del tratamiento definitivo, con un intervalo entre ellos de 15 a 22 días, que comenzaron a los 105 días de vida. El primer episodio consistió exclusivamente en blefaroespasmo con protrusión de la membrana nictitante; duró unas horas y cedió espontáneamente. A los 22 días

comenzó nuevamente con blefaroespasmó, y 8 a 10 horas después agregó depresión del sensorio y distonía cervical con retrocolis, con una duración de casi 24 horas; fue internado en un consultorio veterinario de su lugar de origen y, en base a una presunción diagnóstica de hidrocefalia congénita o adquirida, se trató con fluidoterapia, dexametasona 0.5 mg/kg cada 12 horas, manitol 0,5 g/kg cada 8 horas, furosemida 1 mg/kg cada 12 horas, ranitidina 2 mg/kg cada 12 horas, ceftriaxona 20 mg/kg cada 12 horas y clindamicina 15 mg/kg cada 12 horas. La evolución fue favorable, pero parecía no depender del tratamiento, por lo que los colegas intervinientes consideraron que la terapia implementada solamente fue útil para mantenerlo hidratado y perfundido, y que la resolución de los signos clínicos fue espontánea. Los 2 siguientes episodios fueron casi idénticos en fenomenología clínica, aunque la duración

iba en aumento (hasta 36 horas), con intervalos entre ellos de 15 y 14 días. También fue internado y tratado del mismo modo, con evolución similar.

Los episodios comenzaban siempre por la mañana; se desconoce si había algún factor desencadenante, porque el perro dormía fuera de la casa, y los propietarios lo encontraban con los signos clínicos al momento de ir a darle de comer. En los períodos entre los episodios, el perro era absolutamente normal.

Los resultados de los análisis de sangre realizados en su lugar de origen, que incluían hemograma completo, bioquímica sanguínea básica (glucemia, uremia, alanina aminotransferasa –ALT-, aspartato aminotransferasa –AST-, fosfatasa alcalina –FAS-, proteínas totales, albúmina), y serología de toxoplasmosis y neosporosis, fueron normales, y las serologías negativas (Tabla 1).

Tabla 1: Valores de los análisis de laboratorio realizados en el sitio de origen del perro (Provincia de Santa Fé).

	VALORES HALLADOS	REFERENCIA
Recuento de hematíes	5.920.000	5-9 millones
Hemoglobina	12,2 g/dL	12-20 g/dL
Hematocrito	37%	35-60%
Recuento de plaquetas	320.000/uL	200.000-500.000/uL
Recuento de leucocitos	10.400/mm ³	6-16 mil
Neutrófilos en cayado	0%	0-3%
Neutrófilos segmentados	70%	60-77%
Eosinófilos	2%	2-10%
Basófilos	0%	0-1%
Linfocitos	28%	12-30%
Monocitos	0%	3-10%
Glucosa plasmática	95 mg/dL	70-110 mg/dL
Urea	22 mg/dL	20-40 mg/dL
Creatinina plasmática	0,78 mg/dL	0,5-1,5 mg/dl

TGP/ALT	32 U/L	10-60 U/L
TGO/AST	42 U/L	10-60 U/L
Fosfatasa Alcalina (FAS)	178 UI/L	Hasta 200 UI/L
Proteínas totales	7,2 g/dL	5,7-7,7 g/dL
Albúmina	2,5 g/dL	2,3-3,5 g/dL

Laboratorio del Litoral (Provincia de Santa Fé)

Examen clínico

El perro concurrió al servicio de neurología en un período de normalidad clínica, luego de haber sufrido 4 episodios. El examen físico y neurológico fue absolutamente normal. Los signos clínicos fueron evaluados gracias a la presentación de varios videos caseros tomados por los propietarios.

Prediagnósticos

Ante un cuadro clínico de presentación aguda, con signos que aparecían y desaparecían espontáneamente, examen neurológico normal entre los episodios y ausencia de hallazgos positivos en los estudios realizados, los diagnósticos diferenciales que se contemplaron fueron: crisis epilépticas; o trastorno de movimiento (disonía, discinesia paroxística, miotonía no distrofica –MND–). Por la presencia de alteraciones de la conciencia se descartó la posibilidad de discinesia paroxística o MND. Si bien no se descartó por completo que los episodios fueran crisis epilépticas, no se consideraron entre los principales diagnósticos diferenciales por la duración de las crisis (horas a días). Se sospechó de una disonía con una base genética (por la raza y la edad de aparición).

Debido al estado de normalidad en el momento de la consulta neurológica, y al tiempo

transcurrido desde el inicio de los signos clínicos (casi 2 meses) sin deterioro del estado general ni neurológico, se desestimaron los diagnósticos que consideraban trastornos estructurales (anomalías de desarrollo como, por ejemplo, hidrocefalia) o inflamatorios (meningoencefalitis inmunomediada). Por ese motivo no se le solicitó resonancia magnética de cerebro.

Los signos clínicos comenzaron a fines de otoño, y una vez medicado repitió el cuadro a fines de primavera. Por ese motivo se descartó que la temperatura tuviera alguna incidencia como factor desencadenante.

Luego de la interconsulta neurológica, los propietarios retornaron a su hogar, en la Provincia de Santa Fé. No se indicó ningún tipo de tratamiento, con el acuerdo de hacer un seguimiento telefónico, y enviar videos en caso de recurrencia de los signos clínicos

Exámenes solicitados

Para complementar los estudios realizados previamente, se indicó un ionograma completo y un perfil tiroideo (T4 libre específica y TSH); los resultados se encontraron dentro de valores normales (Tabla 2). Se propuso a los propietarios la realización de un estudio electromiográfico, pero no fue aceptado.

Tabla 2: Valores del ionograma y del perfil tiroideo realizados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires luego de la interconsulta neurológica

	VALORES HALLADOS	REFERENCIA
Calcio total	10,1 mg/dL	8,7-11,8 mg/dL
Cloro	112 mEq/L	110-124 mEq/L
Fósforo inorgánico	4 mg/dL	2,9-5,3 mg/dL
Potasio	4,1 mEq/L	3,9-5,1 mEq/L
Sodio	143 mEq/L	142-152 mEq/L
T4L específica	1,2 ng/dL	0,6-1,5 ng/dL
TSH	0,2 ng/ml	Hasta 0,35 ng/ml

Laboratorio Biomédico Dr. Rapela, división veterinaria.

Tratamiento

A los 24 días de haber realizado la consulta neurológica, el perro volvió a presentar los signos clínicos, que los propietarios comunicaron telefónicamente. Se decidió no internarlo ni hacerle ningún tipo de tratamiento, salvo alimentación forzada, pensando que la evolución de los episodios anteriores no tenía que ver con el tratamiento instaurado, sino que había sido espontánea. En el momento en que la duración del nuevos episodios alcanzó las 48 horas se inició la terapia con acetazolamida (Diamox®) por vía oral, en dosis de 10 mg/kg cada 8 horas. Al día siguiente se observó una notoria mejoría, y a las 48 horas los signos clínicos habían desaparecido por completo. Se mantuvo el tratamiento en forma sostenida. Luego de 60 días el perro comenzó con blefaroespasmos y decaimiento; había aumentado de peso sin modificar la dosis de la acetazolamida; al corregirla, los signos clínicos desaparecieron en 12 horas.

El tratamiento fue discontinuado a los 5 meses del diagnóstico por decisión de los propietarios,

que optaron por una terapia de pulsos cuando observan al perro con blefaroespasmos; esta situación se dio en una sola ocasión en los 3 meses posteriores al abandono del tratamiento, y se resolvió a las pocas horas de administrar nuevamente la acetazolamida. En la actualidad el perro lleva 12 meses sin tratamiento, y permanece asintomático.

Discusión

De acuerdo a los hallazgos clínicos y de laboratorio, el diagnóstico presuntivo fue de distonía aislada persistente, de características focales, probablemente de origen genético. No se pudo confirmar el diagnóstico por falta de disponibilidad de las pruebas moleculares adecuadas. Por la falta de antecedentes en relación a los padres o a otras camadas (los padres eran primerizos), no se pudo realizar un estudio genético familiar.

La distonía se define como un trastorno hipercinético del movimiento caracterizado por contracción muscular involuntaria, intermitente o sostenida, que provoca movimientos repetitivos y/o posturas anormales. Los pacientes humanos afectados pueden presentar también alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas asociadas (depresión y ansiedad)¹⁻³. Se reconoce como el tercero de los trastornos de movimiento más comunes en los humanos^{4,5}. En medicina veterinaria esta condición es mal reconocida y, probablemente, subdiagnosticada; por este motivo se desconoce su prevalencia³.

La fisiopatología de las distonías no es bien conocida, aunque la evidencia sugiere un fuerte compromiso de los núcleos basales, implicados en funciones motoras, emocionales y cognitivas. Sin embargo, otras regiones como el tálamo, la corteza cerebral, el tronco encefálico y el cerebelo también pueden estar involucradas. Los datos aportados por las neuroimágenes funcionales sugieren que la distonía es un trastorno de un neurocircuito que comprende las vías estriado-pálido-tálamo-cortical y cerebelo-tálamo-cortical^{6,7}.

Una de las características que diferencia a las distonías de otros trastornos hipercinéticos del movimiento es su predictibilidad y la naturaleza en patrón de las contracciones musculares^{2,8,9}. Los movimientos distónicos son estereotipados, generalmente en torsión o causando tremor, e involucran repetidamente los mismos grupos musculares en los individuos afectados. La mayoría de las veces es iniciada o agravada por acción voluntaria, y asociada a una sobreactivación de la actividad muscular^{1-3,9}. Los factores que pueden exacerbar la distonía son el estrés, los cambios emocionales y la fatiga¹⁰.

En la actualidad, en medicina humana, las distonías se clasifican de acuerdo a 2 grandes criterios (Tabla 3): El primero tiene en cuenta las características clínicas; y el segundo considera la etiología¹¹.

El primer criterio incluye la edad de inicio, la distribución corporal, el patrón temporal, y la existencia de otros trastornos de movimiento o signos neurológicos asociados. La edad de inicio reconoce 5 subgrupos: las distonías del lactante (desde el nacimiento hasta los 2 años), de la infancia (3 a 12 años), del adolescente (13 a 20 años), del adulto joven (21 a 40 años), y del adulto (más de 40 años). En referencia a la distribución corporal se reconocen: distonías focales (solamente se afecta una región del cuerpo), segmentarias (afección de 2 o más regiones contiguas), multifocales (afección de 2 o más regiones no contiguas), generalizadas (afección del tronco y al menos 2 regiones corporales) y hemidistonías (afección de la mitad del cuerpo). El patrón temporal incluye el curso de la enfermedad (estática o progresiva) y la variación de los signos en el tiempo (distonías persistentes, acción-específicas, con fluctuaciones diurnas, o paroxísticas). Finalmente debe definirse si la distonía es aislada, o se manifiesta junto a otras alteraciones (distonías asociadas a otras enfermedades neurológicas o sistémicas; distonías combinadas con otros trastornos del movimiento) (ver tabla 3)^{1,2,9,11}. Las distonías pueden ser uno de los componentes de las discinesias paroxísticas, y muchos autores denominan a este cuadro distonía paroxística^{1,3}.

Según el segundo criterio, las distonías se clasifican de acuerdo a la etiología. De acuerdo a este criterio, pueden ser secundarias a otras patologías del SNC (degenerativas, con lesión estructural o sin evidencia de lesiones), o debidas a causas hereditarias, adquiridas (lesión perinatal, infecciones, medicamentos o toxinas) o idiopáticas (esporádicas o familiares) (ver tabla 3)^{1,2,9,11}.

El diagnóstico de la distonía se realiza fundamentalmente por la anamnesis y la exploración clínica. En los pacientes humanos con distonía primaria existen estudios genéticos disponibles. Para las distonías secundarias se deben utilizar los métodos de diagnóstico

complementario seleccionados a partir de los hallazgos de un exhaustivo examen clínico y neurológico^{1-3,8,9}. Cualquier tipo de distonía debe diferenciarse de otros trastornos que las mimetizan (por ejemplo, subluxación atlantoaxial o siringomielia, entre otras), que se denominan pseudodistonías⁹.

No existe un tratamiento específico para estas alteraciones, a excepción de algunos casos de distonía adquirida, o distonía hereditaria responsiva a levodopa. La terapia es sintomática; en las distonías generalizadas se utilizan una variedad de fármacos con eficacia variable (anticolinérgicos, depletores presinápticos de dopamina, benzodiacepinas, baclofeno, levodopa, antagonistas dopaminérgicos, antiepilépticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica); para las distonías focales el tratamiento de elección es la infiltración con toxina botulínica^{2,3,9,12}.

El caso clínico descrito en este trabajo encuadra en las características de una distonía^{1-3,8,9,11}. Según la clasificación vigente en medicina humana¹¹, puede describirse como una distonía focal aislada persistente con inicio a temprana edad^{2,3,9}. De acuerdo a la distribución corporal, puede definirse como una distonía cervical con retrocolis asociada a blefaroespasmos y distonía oromandibular. La distonía cervical (ver fig. 2) se produce por afección de los músculos del cuello; dependiendo de la dirección de las posturas, se habla de tortícolis, laterocolis, retrocolis, o anterocolis⁹. El perro afectado presentaba una postura distónica con retrocolis, con espasmos rápidos y rítmicos de la musculatura hacia caudodorsal, lo que se

denomina temblor distónico^{2,3,9}. El blefaroespasmos (ver fig. 1) se produce por afección del músculo orbicular de los párpados y aumenta por exposición a la luz brillante y durante las situaciones de estrés^{9,13}; la molestia provocada explica la protrusión de la membrana nictitante que mostraba el perro afectado. La distonía oromandibular genera movimientos involuntarios que afectan los músculos masticatorios, linguales y faríngeos, causando trastornos deglutorios y, en los humanos, del habla^{9,13}. Esta característica justifica la salivación profusa asociada a la dificultad deglutoria que presentaba el perro afectado. En los humanos, la distonía oromandibular puede asociarse a blefaroespasmos (síndrome de Meige) o a distonía cervical⁹. En el caso descrito, se asociaron los 3 tipos de distonía.

De acuerdo al patrón temporal, el curso de la distonía fue estático porque, aunque los episodios eran cada vez de mayor duración, en los periodos de normalidad el perro no presentaba ninguna evidencia de deterioro neurológico. En cuanto a la variabilidad del patrón temporal, la clasificamos como persistente debido a que, una vez aparecidos los signos clínicos, mantenían las mismas características a lo largo de todo el período sintomático, sin mayores cambios en su patrón^{3,10}. Como la distonía fue el único signo presente, sin asociación con otros trastornos de movimiento, la clasificamos como aislada; el temblor distónico no se considera un movimiento anormal asociado, sino una característica inherente a la misma distonía^{2,3,9}. El 68% de los pacientes humanos con distonía cervical presentan temblor distónico¹⁰.

Tabla 3: Clasificación de las distonías en humanos¹¹.

CRITERIO 1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Edad de inicio	Lactancia Infancia Adolescencia Adulthood temprana Adulthood tardía
Distribución corporal	Focal Segmentaria Multifocal Generalizada Hemidistonia
Patrón temporal	
<i>Curso de la enfermedad</i>	Estática Progresiva
<i>Variabilidad</i>	Persistente Acción específica Diurna Paroxística
<i>Signos asociados</i>	Sin signos asociados Con signos asociados

CRITERIO 2	ETIOLOGIA
Patología del SNC	Evidencia de lesión degenerativa Evidencia de lesión estructural (estática) Sin evidencia de lesión estructural o degenerativa
Hereditaria o adquirida	
<i>Hereditaria</i>	Autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo, mitocondrial
<i>Adquirida</i>	Noxa perinatal Infección Drogas, tóxicos Neoplásico Psicógeno
<i>Idiopático</i>	Esporádico Familiar

El cachorro afectado, además de los signos motores, presentaba depresión del sensorio y obnubilación de la conciencia. Los núcleos de la base están implicados en funciones emocionales y cognitivas, además de las tareas motoras, por lo que los pacientes humanos afectados pueden presentar signos discognitivos y neuropsiquiátricos asociados, como depresión y ansiedad^{2,9}. La prevalencia de estos desórdenes es muy variable, entre 12-71%; la mayoría de los estudios muestran un rango más acotado, de 25-50%², porcentaje similar a pacientes con enfermedad de Parkinson¹⁴. Aunque existe controversia y poco conocimiento acerca del origen de estos síntomas, se considera que pueden estar relacionados con un proceso subyacente a la fisiopatología de la distonía; sin embargo, es posible que elementos de depresión reactiva desencadenados por una enfermedad visible, discapacitante y potencialmente dolorosa puedan exacerbar los síntomas afectivos, causando ansiedad y depresión^{2,15}. Si bien el dolor es poco común en las distonías en general, en las cervicales se observa en el 66-75% de los pacientes humanos; en la mayoría de los casos es de baja intensidad¹⁰. La obnubilación de la conciencia y la depresión del sensorio que presentó el cachorro afectado pueden atribuirse a cualquiera de estas variables; no pudo evaluarse la existencia de dolor, porque cuando el perro acudió a la consulta se encontraba asintomático.

A diferencia de lo que sucede en los humanos, en los que las distonías focales suelen comenzar en la adultez, el perro afectado presentó los signos unos días después de los 3 meses de edad. En niños se ha descrito una condición infrecuente, que afecta a los lactantes, denominada tortícolis paroxística benigna. Se caracteriza por episodios de distonías cervicales de horas o días de duración. Puede asociarse a vómitos, y siempre se observa ataxia. Mejora espontáneamente antes de los 5 años de

vida^{8,16}. No se conoce la etiología, pero en un porcentaje de casos se detecta una mutación en el gen CACNA1A.¹⁶ Esta condición puede compararse con la del cachorro presentado en este trabajo, y explicaría la duración extrema de los signos clínicos, las alteraciones de la marcha y la evolución favorable, aún después de discontinuada la medicación.

No pudimos determinar la etiología en el caso presentado. Por la edad de aparición de los signos y por ser un perro de raza pura, es probable que obedezca a razones genéticas. Esta suposición no se pudo comprobar, por falta de disponibilidad de pruebas diagnósticas adecuadas y por la imposibilidad de rastrear antecedentes familiares confiables.

En relación a la respuesta a la terapia, la acetazolamida ha mostrado un efecto antidistónico por reducción de la excitación mediada por GABA en el síndrome de hámsters mutantes *dt^{sz}*, un modelo de distonía paroxística en el que está comprometida la función de los núcleos basales¹⁷. El principal neurotransmisor inhibitorio GABA, puede volverse excitatorio en determinadas circunstancias, como en el sistema nervioso inmaduro, o durante la activación intensa de receptores GABA_A por barbitúricos. La salida del bicarbonato intracelular (formado por la anhidrasa carbónica) mediante la activación de canales GABA_A es uno de los principales factores responsables de la despolarización mediada por GABA o por barbitúricos¹⁸. Se ha demostrado que la inhibición de la regeneración de bicarbonato que produce la acetazolamida (un inhibidor de la anhidrasa carbónica) bloquea la despolarización mediada por receptores GABA_A, debido a una disminución del bicarbonato intracelular; esta acción se produce sin afectar la hiperpolarización de la membrana neuronal mediada por GABA¹²; este hecho coincide con otras comunicaciones en pacientes humanos con distonía paroxística, que sugieren que la

acetazolamida es útil en este tipo de trastornos¹⁹.

En conocimiento del autor, en medicina veterinaria no se han descrito casos clínicos de distonías generalizadas. En relación a las distonías focales se ha comunicado un caso de blefaroespasma severo bilateral, secundario a ectropión bilateral moderado, en un Gran Danés de 8 meses de edad. El blefaroespasma empeoraba con la excitación y la luz brillante. Con el tiempo el cuadro fue progresando hasta provocar el cierre permanente de los párpados. La inyección subcutánea de toxina botulínica resultó en la desaparición de los signos clínicos durante 3-4 meses. Los autores plantearon que el caso descrito podría corresponder a un blefaroespasma esencial o a una distonía focal²⁰. En cualquier caso, el blefaroespasma esencial es una forma de distonía focal de origen extrapiramidal²¹. Un caso de discinesia paroxística responsiva a la acetazolamida fue comunicado en una hembra de raza Retriever Dorado de 12 semanas de edad. La mayoría de los episodios se desencadenaban por excitación y ejercicio y comenzaban con marcha rígida y cifosis, progresando a descenso de la cabeza y elevación de los miembros pelvianos. Finalmente, la perra colapsaba con rigidez extensora en los 4 miembros. Una vez desaparecido el factor desencadenante, el tono muscular volvía a la normalidad y los signos desaparecían. La frecuencia de los episodios era de 1 a 8 por día, y la duración variaba de unos pocos segundos a un máximo de 10 minutos. Entre los episodios la perra era completamente normal, y los resultados del hemograma, la bioquímica sanguínea y los electrolitos fueron normales. Los signos desaparecieron completamente 3 días después de comenzar la terapia con acetazolamida²². En este caso los trastornos de movimiento incluían distintos movimientos anormales asociados, por lo que se lo clasificó como una discinesia paroxística. El cachorro afectado que presentamos en este trabajo, mostraba una

distonía aislada, con episodios llamativamente largos (hasta 36 horas).

En base a la fenomenología clínica, se propone a este trabajo como la primera descripción de distonía focal aislada persistente en la raza Bulldog Inglés, con características de distonía cervical con retrocolis asociada a blefaroespasma y distonía oromandibular. Tal diagnóstico se apoya en los hallazgos del examen físico y neurológico, y la respuesta a la terapia. La respuesta a la acetazolamida fue excelente. Si bien los signos fueron muy severos al inicio de la enfermedad, el curso al mediano plazo fue regresivo, con un pronóstico favorable.

Referencias bibliográficas

1. Monteiro A, Massano J, Leão M, Garrett C. Genetic study of primary dystonias: Recommendations from the Centro Hospitalar São João Neurogenetics Group, Acta Med Por; 2017, 30(4): 340-346.
2. Ospina-García N, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Etiología, fenomenología, clasificación y tratamiento de la distonía. Rev Mex Neuroc; 2018, 19(4): 94-107.
3. Richter A, Hamman M, Wissel J, Volk HA. Dystonia and paroxysmal dyskinesias: under-recognized movement disorders in domestic animals? A comparison with human dystonia/paroxysmal dyskinesias, Front Vet Sci; 2015, 2, 65; doi.org/10.3389/fvets.2015.00065.
4. Jinnah HA, Hess EJ. Experimental therapeutics for dystonia, Neurotherapeutics; 2008, 5:198-209.
5. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives, Eur J Neurol; 2010, 17(Suppl1): 9-14.
6. Alongi P, Laccarino L, Perani D. PET neuroimaging: insights on dystonia and

- Tourette syndrome and potential applications, *Front Neurol*; 2014, 5: 183.
7. Stoessl AJ, Lehericy S, Strafella AP. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia, *Lancet*; 2014, 384:532-44.
 8. Torricelli RE. Distonías: formas de presentación en pediatría, *Rev Med Hondur*; 2014, 82(Supl. 2): 101-108.
 9. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, Luquin-Piudo MR, Burguera Hernández JA. Trastornos del movimiento (III): síndromes coreicos y distonía, *Medicine*; 2015, 11(74): 4439-4453.
 10. Moreno López CL. Diagnóstico y clasificación de la distonía, *Acta Neurol Colomb*; 2017, 33 (Supl.1:S): 2-8.
 11. 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: 863-73.
 12. Richter A, Hamann M. The carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide exerts antidystonic effects in the dtsz mutant hamster, *Eu J Pharmacol*; 2004, 502(1-2): 105-108.
 13. Chaná P, Kunstman C, Benavidez O, Muñoz D, Tapia Núñez J. Tratamiento del blefaroespasmó y síndrome de Meige con toxina botulínica. Experiencia y seguimiento en 18 casos, *Rev Ecuat Neurol*; 2008, 17(1-3): 8-12.
 14. Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: A systematic review, *Mov Disord*, 2011, 26(7): 1206-1217.
 15. Zurowski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: Emerging concepts, *Mov Disord*; 2013, 28(7): 914-920.
 16. Giffin NJ, Benton S, Goadsby BJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation, *Dev Med Child Neurol*; 2002, 44: 490-93.
 17. Richter A, Löscher W. Pathophysiology of idiopathic dystonia: findings from genetic animal models. *Prog Neurobiol*; 1998, 54: 633-677.
 18. Staley KJ, Brandi LS, Proctor WR. Ion mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABAA receptors. *Science*; 1995, 269: 977-981.
 19. Bressman S.B., Fahn S., Burke R.E. (1988). Paroxysmal non-kinesigenic dystonia, *Adv Neurol*, 50, 403-413.
 20. Meyer-Lindenberg A, Wohlfarth KM, Switzer EN. The use of botulinum toxin A for treatment of possible essential blepharospasm in a dog, *Aust Vet J*; 2003, 81(19): 612-614.
 21. Russeger L, Grunert V. Klinische und therapeutische Aspekte des essentiellen Blepharospasmus. *Nervenarzt*; 1989, 60: 401-406.
 22. Royaux E, Bhatti S, Harvey R, et al. Acetazolamide-responsive paroxysmal dyskinesia in a 12-week-old female golden retriever dog. *Vet Quart*; 2016, 36: 45-49.