

Manifestaciones piramidales en un caso de distonía-parkinsonismo de inicio rápido debido a la mutación ATP1A3 Pyramidal manifestations in a case of rapid-onset dystonia-parkinsonism due to an ATP1A3 mutation.

María Elisa Otero Cerdeira,¹ Alejandro Padilla Isassi,² Ingrid Alejandra Abarca Salinas³

¹ Especialista en neurología y alta especialidad en trastornos del movimiento, servicio de neurología.

² Investigador médico en el área de movimientos anormales, servicio de investigación en neurología.

³ Médico cirujano, servicio de investigación.

Hospital Español, Ciudad de México.

Recibido: marzo 2026

Aceptado: abril 2026

Correspondencia

María Elisa Otero Cerdeira
sommahespanol@gmail.com

ORCID

<https://orcid.org/0009-0004-0471-4438>

<https://orcid.org/0009-0006-9267-4484>

<https://orcid.org/0009-0001-8335-8395>

Resumen

ANTECEDENTES: La distonía-parkinsonismo de aparición rápida es un trastorno neurológico poco frecuente asociado con mutaciones en el gen ATP1A3, caracterizado por inicio intenso de síntomas motores y discapacidad progresiva.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 24 años, con inicio repentino de inestabilidad de la marcha, bradicinesia y rigidez, con rápida evolución a la incapacidad funcional aguda en el transcurso de semanas. A la exploración neurológica destacó la hemidistonía derecha, los síntomas bulbares, la ataxia y los signos piramidales con hiperreflexia y signo de Babinski bilateral. Los estudios de laboratorio, líquido cefalorraquídeo y neuroimagen no mostraron alteraciones relevantes. El análisis genético identificó una mutación en el gen ATP1A3 (c.829G>A; p.Glu277Lys). El tratamiento se inició con levodopa-carbidopa y rehabilitación, con disminución parcial de los síntomas motores, sin recuperación significativa de la funcionalidad.

CONCLUSIÓN: Este caso resalta una manifestación poco común de distonía-parkinsonismo de aparición rápida, con manifestaciones piramidales, lo que amplía el espectro fenotípico asociado con esta mutación y subraya la importancia del diagnóstico genético en pacientes con inicio agudo de trastornos del movimiento.

PALABRAS CLAVE: Distonía; parkinsonismo; piramidal; inicio rápido; mutación ATP1A3.

Abstract

BACKGROUND: Rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) is a rare neurological disorder associated with mutations in the ATP1A3 gene. It is characterized by an abrupt onset of motor symptoms and progressive disability.

CLINICAL CASE: A 24-year-old female patient presented with sudden onset of gait instability, bradykinesia, and rigidity. Her condition rapidly progressed to acute functional disability over the course of weeks. A neurological examination revealed right hemidystonia, bulbar symptoms, ataxia, and pyramidal signs, including hyperreflexia and a bilateral Babinski sign. Laboratory tests, cerebrospinal fluid analysis, and neuroimaging revealed no significant abnormalities. Genetic analysis identified a mutation in the ATP1A3 gene (c.829G>A; p.Glu277Lys). Treatment with levodopa-carbidopa and rehabilitation was initiated, resulting in partial improvement of motor symptoms, though there was no significant recovery of functionality.

Este artículo debe citarse como: Otero-Cerdeira ME, Padilla-Isassi A, Abarca-Salinas IA. Manifestaciones piramidales en un caso de distonía-parkinsonismo de inicio rápido debido a la mutación ATP1A3. *Casos Clín Med Int Méx* 2026; 2: e11132.

https://doi.org/10.24245/mim.v2idCC_MIM.11132

casosclnicosdemedicinainterna.org.mx

CONCLUSION: This case highlights an uncommon presentation of dystonia-parkinsonism with rapid onset and pyramidal manifestations. This broadens the phenotypic spectrum associated with the mutation in question and underscores the importance of genetic diagnosis in patients with acute-onset movement disorders.

KEY WORDS: Dystonia; Parkinsonism; Pyramidal signs; Rapid onset; ATP1A3 mutation.

ANTECEDENTES

La mutación del gen ATP1A3 es realmente excepcional, aunque su relevancia se ha incrementado en las últimas décadas debido a la necesidad de comprender sus características clínicas para poder identificarla con certeza.¹ Hasta la fecha se han descrito cinco síndromes clínicos derivados de la mutación del gen ATP1A3, predominantemente de naturaleza neurológica. Sus manifestaciones fenotípicas continúan expandiéndose con cada nuevo caso reportado.² En la actualidad, los síndromes descritos incluyen a la hemiplejía alternante de la infancia, distonía-parkinsonismo de inicio rápido, ataxia cerebelosa, arreflexia, pie cavo, atrofia óptica y pérdida auditiva neurosensorial, encefalopatía recurrente con ataxia cerebelosa y epilepsia infantil temprana con encefalopatía.³

Cada una de esas afecciones se manifiesta con signos característicos que ayudan a determinar el patrón clínico del paciente. Por lo tanto, el reporte constante de ciertos patrones o nuevas características es decisivo para continuar identificando las asociaciones entre el genotipo y el fenotipo de la mutación.

En el fenotipo de la enfermedad existen algunas variables constantes, sobre todo en los casos de distonía-parkinsonismo de inicio rápido. Hasta ahora, solo se han reportado cuatro casos con signos piramidales.² Curiosamente, la coexistencia de la mutación c.829G>A en pacientes con síntomas de distonía-parkinsonismo de aparición rápida son piramidales, lo que puede resultar en un mayor grado de discapacidad.¹

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 24 años, sin antecedentes patológicos conocidos, enviada a consulta debido a la aparición de movimientos anormales, consecuencia de una evolución intensa de la inestabilidad en la marcha, que finalmente la llevó a la pérdida de actividades básicas diarias. La paciente informó que los síntomas se iniciaron con caídas debido a la inestabilidad, lentitud de movimientos y una sensación de rigidez. Meses después experimentó una incapacidad para mover la extremidad superior derecha y luego de la inferior ipsilateral, lo que la dejó incapaz de caminar. Pasados otros meses observó una grave alteración del habla y trastornos ocasionales en la deglución. Una semana antes de la consulta, la paciente ya tenía una

discapacidad aguda que requería asistencia para bañarse, vestirse, comer y moverse, y necesitaba una silla de ruedas para la movilidad. A lo largo de su padecimiento se identificaron ansiedad y depresión, que podrían haber exacerbado los síntomas.

La paciente no tenía antecedentes familiares de parkinsonismo o distonía de progresión rápida; ignoraba el historial médico de la madre debido al abandono. La paciente no consumía medicamentos, drogas, alcohol ni tabaco. Su desarrollo psicomotor antes de la enfermedad era normal y había completado una licenciatura en educación preescolar.

Durante la evaluación se advirtió la anartria y disfagia atribuibles a los síntomas bulbares, junto con debilidad e hipocinesia de los músculos de la deglución. No se observaron movimientos oculares anormales. Se notó ataxia de progresión rápida, bradicinesia generalizada y rigidez, así como hemidistonia predominante en el lado derecho que la obligaba a una postura característica del brazo derecho, típica de esta mutación, que implica un brazo distónico y flexionado sostenido frente al cuerpo (postura asimétrica del brazo distónico). No se observó una postura invertida del cuello de cisne, pero sí una hiperreflexia marcada en los reflejos tendinosos profundos de las cuatro extremidades, con el reflejo de Babinski coexistente en ambos pies, más pronunciado en el lado derecho. También se apreció una disminución de la masa muscular y puntuación 3 en la escala de fuerza a Daniels en ambas extremidades superiores e inferiores. La paciente tuvo una puntuación distonía-parkinsonismo de aparición rápida de 4 y una puntuación GAIT de 4 puntos.

Las pruebas sanguíneas (hemograma completo, panel químico, pruebas hepáticas y renales) se reportaron normales, sin datos patológicos en el líquido cefalorraquídeo. La resonancia magnética de cráneo y columna mostró solo una ligera atrofia generalizada y no evidenció compresión de la médula espinal; no se observaron otras anomalías. La tomografía por emisión de positrones con 18 flúor-fluorodeoxiglucosa (¹⁸F-FDG) no mostró la afectación de los ganglios basales, del tronco encefálico o las estructuras de la fosa posterior. El metabolismo cortical permanecía preservado, sin trastornos neurodegenerativos o procesos demenciales. Desde la perspectiva anatómica solo se identificaron variantes del segmento A1 de la arteria cerebral anterior derecha y la arteria comunicante

posterior izquierda (**Figura 1**). Debido a la complejidad del caso se practicó una secuenciación del genoma completo; se identificó una mutación en el gen ATP1A3, con una sustitución de guanina por adenina en la posición 829 (c. 829G>A) en el exón 8 en el cromosoma 19, que resultó en una sustitución de glutamina por lisina en el codón 277 (p.Glu277Lys). **Figura 2**

Se indicaron 62.5 mg tanto de levodopa como de carbidopa cuatro veces al día, y rehabilitación física neurológica, lo que disminuyó la distonía e hipocinesia, aunque no hubo cambios significativos en la discapacidad general. Experimentó mareos y náuseas como efectos secundarios del tratamiento farmacológico. Una consulta de neurocirugía sugirió una posible palidotomía contralateral en el lado sintomático predominante para la discapacidad, pero la paciente no siguió esta intervención por razones económicas.

DISCUSIÓN

La distonía-parkinsonismo de inicio rápido, asociada con la mutación ATP1A3 (gen de la subunidad $\alpha 3$ de la Na⁺/

K⁺-ATPasa), es una enfermedad autosómica dominante que ha ganado relevancia en la última década, con alrededor de 80 casos reportados.¹ Esta afección se caracteriza por la aparición repentina de síntomas que pueden volverse incapacitantes. Se distingue por la coexistencia de distonía y parkinsonismo asimétricos, con predominio rostro-caudal, junto con síntomas bulbares.² Sin embargo, solo se han reportado cuatro casos con signos piramidales, y todos tenían la misma sustitución de nucleótido.^{3,4}

Las características típicas de la distonía-parkinsonismo de aparición rápida, señaladas por los autores, indican que es frecuente entre la segunda y tercera décadas de vida,⁵ con predominio en las mujeres. Algunos artículos mencionan ciertos eventos desencadenantes: fiebre, ejercicio, consumo de alcohol, traumatismo craneal leve, estrés emocional, infecciones, privación del sueño y parto.⁶ Los síntomas no motores coexisten en el 75% de la población con distonía-parkinsonismo de aparición rápida, incluidos los trastornos neuropsiquiátricos de ansiedad o depresión. Otros síntomas reportados incluyen: dificultades conductuales, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y el del espectro autista.⁷



Figura 1. A) Hipoplasia del segmento A1 de la arteria cerebral anterior derecha y de la arteria comunicante posterior izquierda. Variantes anatómicas. **B)** Diferenciación adecuada entre la sustancia gris y blanca, sin evidencia de lesiones focales o difusas.

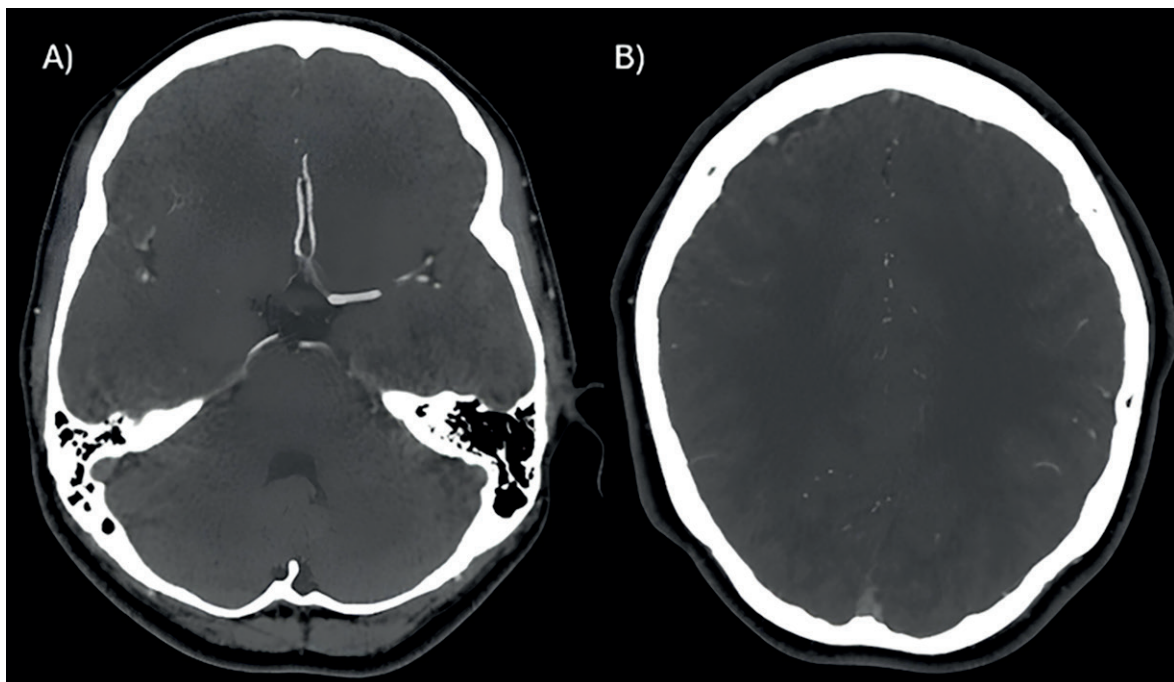


Figura 2. Secuenciación de la paciente. Sustitución de guanina por adenina en la posición 829 del transcrita que provoca que la glutamina en el codón 277 sea reemplazada por lisina en el gen ATP1A3, ubicado en el exón 8 del cromosoma 19 (chr19:42489234).

Los síntomas motores, según la bibliografía reciente, tienen un inicio intenso, asimétricos en el 90% de los casos y con un patrón rostro-caudal. La distonía es el síntoma predominante, seguido por el parkinsonismo; la bradicinesia y la rigidez son los más comunes, junto con los bulbares.⁸ Los síntomas piramidales son poco comunes en este fenotipo de mutación ATP1A3; pocos autores mencionan su coexistencia porque quizá la consideren una manifestación atípica.³

En la paciente del caso la hiperreflexia fue predominantemente asimétrica en el lado derecho, al igual que la bradicinesia, observada en ambas extremidades inferiores, junto con el reflejo de Babinski. Esto planteó una duda diagnóstica que requirió excluir un posible diagnóstico de paraplejía espástica hereditaria. Posteriormente se asumió que los síntomas piramidales estaban asociados con la mutación y esa manifestación clínica estuvo implicada en la dependencia de la paciente. Este mismo patrón clínico se reportó en cuatro casos, tres de ellos en una familia (**Cuadro 1**).^{9,10} La secuenciación en la paciente del caso reveló una sustitución de nucleótido (c.829G>A); esta variante heterocigota se reportó en los casos mencionados.

CONCLUSIÓN

La mutación del gen ATP1A3, particularmente con la variante c.829G>A, es una enfermedad por demás infrecuente, pero significativa que se manifiesta en una variedad de síndromes neurológicos, incluido el de la distonía-parkinsonismo

de inicio rápido. Con la información proporcionada se evidenció un patrón de fenotipo y genotipo que debe seguir vigilándose para establecer una posible asociación entre esta mutación específica (c.829G>A) y los síntomas piramidales que, en los cuatro casos reportados, contribuyen significativamente a la discapacidad en pacientes con distonía-parkinsonismo de inicio rápido.

DECLARACIONES

Agradecimientos

Al departamento de neurología del Hospital Español de México por su apoyo para el análisis de la paciente.

Declaración de conflictos de interés

No se recibió ningún tipo de subvención económica ni de prestaciones por parte de la institución o de empresas gubernamentales o particulares.

Declaración de uso de inteligencia artificial

Se declara que se utilizó inteligencia artificial para detectar y corregir errores ortográficos y de sintaxis.

Participación de los autores

MEOC: atención clínica del paciente, identificación del caso y redacción del manuscrito.

API: elaboración y redacción del manuscrito, tablas y figuras.

IAAS: redacción y revisión del manuscrito y gestión del envío del artículo a la revista.

Cuadro 1. Características clínicas de pacientes con la variante p.Glu277Lys

Autor	Casos	C.DNA	Proteína	Edad	Gatillos	Distonía-parkinsonismo de aparición rápida Score	Evolución rostro caudal	Síntomas bulbares	Síntomas piramidales
Rosewich H (9)	3	c.829G>A	p.Glu277Lys	20-26	- (1) / + (1 Fiebre y traumatismo craneoencefálico; 1 infección respiratoria)	4/4/3	Sí	Sí	No especificado)
Liu Y (10)	1	c.829G>A	p.Glu277Lys	24	No	3	Sí	Sí	Hiperreflexia, hipertonía, atrofia muscular y Babinski)
Otero etal.	1	c.829G>A	p.Glu277Lys	24	No	4	Sí	Sí	Hiperreflexia, hipertonía, atrofia muscular y Babinski)
Rosewich H (9)	3	c.829G>A	p.Glu277Lys	20-26	- (1) / + (1 Fiebre y TCE; 1 infección respiratoria)	4/4/3	Sí	Sí	No especificado)
Liu Y (10)	1	c.829G>A	p.Glu277Lys	24	No	3	Sí	Sí	Hiperreflexia, hipertonía, atrofia muscular y Babinski)
Otero etal.	1	c.829G>A	p.Glu277Lys	24	No	4	Sí	Sí	Hiperreflexia, hipertonía, atrofia muscular y Babinski)

Los casos fueron estructurados por el autor que los comentó.
TCE: Traumatismo craneoencefálico.

REFERENCIAS

1. Haq IU, Snively BM, Sweadner KJ, Suerken CK, Cook JF, Ozelius LJ, et al. Revising rapid-onset dystonia-parkinsonism: Broadening indications for ATP1A3 testing. *Mov Disord* 2019; 34 (10): 1528-36. <https://doi.org/10.1002/mds.27801>
2. Lax DN, Bieri P, Patel P. The diagnostic spectrum of ATP1A3-related disorders: 3 new patients. *J Neurol Sci* 2021; 430: 120003. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120003>
3. Salles P, Fernandez HH. Untangling the complicated web of ATP1A3 mutations. *Parkinsonism. Relat Disord* 2020; 78: 186-8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.09.010>
4. Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, Clapcote SJ, et al. Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations. *Lancet Neurol* 2014; 13 (5): 503-14. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70011-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70011-0)
5. Salles PA, Mata IF, Brünger T, Lal D, et al. ATP1A3-related disorders: an ever-expanding clinical spectrum. *Front Neurol* 2021; 12: 637890. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.637890>
6. Nomura S, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism with ATP1A3 mutation and left lower limb paroxysmal dystonia. *Brain Dev* 2021; 43 (4): 566-70. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.12.009>
7. Vezyroglou A, Akilapa R, Barwick K, Koene S, et al. The phenotypic continuum of ATP1A3-related disorders. *Neurol* 2022; 99 (14): e15111-e26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200927>
8. Yu L, Peng G, Yuan Y, Tang M, et al. ATP1A3 mutation in rapid-onset dystonia parkinsonism: New data and genotype-phenotype correlation analysis. *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 933893. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.933893>
9. Rosewich H, Ohlenbusch A, Huppke P, Schlotawa L, et al. The expanding clinical and genetic spectrum of ATP1A3-related disorders. *Neurol* 2014; 82 (11): 945-55. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000212>
10. Liu Y, Lu Y, Zhang X, Xie S, et al. A case of rapid-onset dystonia-parkinsonism accompanied by pyramidal tract impairment. *BMC. Neurol* 2016; 16: 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0743-8>

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que más se acerca a ello es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando solo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.