

Dopamiinitundlik düstoonia: kirjanduse ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Inga Talvik¹, Kadi Veri¹, Katrin Gross-Paju², Anneli Kolk¹, Tiina Talvik¹ – ¹TÜ Kliinikumi lastekliinik, ²Lääne-Tallinna Keskhaigla närvihaiguste keskus

düstoonia, fluktuatsioonid, L-dopa

Dopamiinitundlik düstoonia ehk Segawa sündroom on haigus, mille haigusnähtude varieeruvus võib mõnikord viia valediagnoosini nagu nt laste tserebraalparalüüs. Paljudel patsientidel esinevad sümptomid päevaste fluktuatsioonidega. Haigus allub ravile dopamiini väikeste annustega. Artiklis on kirjeldatud 11-aastase tütarlapse haigusjuhtu, mille puhul saadi hea raviefekt L-dopaga.

Dopamiinitundlik düstoonia (ingl *dopa-responsive dystonia*, DRD) on harva esinev pärilik haigus – progresseeruv düstoonia päevaste fluktuatsioonidega (ld *fluctuatio* 'võdin, edasi-tagasi liikumine'). Klassikaline ja sagedasim vorm on autosoom-dominantne (60–70% juhtudest) ning haiguse esmakirjeldaja (Masaya Segawa, MD, PhD; 1976) järgi teatud kui Segawa sündroom (1, 2).

Levimuse kohta on kirjanduses andmeid vähe – Inglismaal ja Jaapanis esineb 0,5 juhtu 1 000 000 kohta (3). Tüdrukutel esineb haigust kuni neli korda sagedamini kui poistel (3, 4).

DRD korral on tegemist geneetilise defektiga dopamiini sünteesi ahela erinevates lülides ning sellest tingitud dopamiinidefiitsidiga *striatum*'is. Autosoom-dominantse guanosiinrifosfaat-tsüklohüdrolaas I (GTPCHI) defitsiitse DRD puhul on identifitseeritud üle 100 erineva mutatsiooni 14. kromosoomi pikas õlas. Penetrantsus on naistel 2,3 korda suurem kui meestel (1–3).

Haigus avaldub keskmiselt 6 (1–12) aasta vanu- selt, perinataalne periood ja varane psühhotoorne areng on üldjuhul kulgenud iseärasusteta (1, 2). Kuna klassikalisel juhul on esimesena haaratud üks jalgadest (iseloomulik *equinovarus*-asend, nn *striatal toe* ehk suure varba dorsifleksioon), siis on tava- päraselt esmaskaebuseks kõnnakuhäire (1, 2, 5, 6). Düstoonia on vähem väljendunud hommikuti ning süveneb oluliselt öhtuks ja pärast füüsilist koor- must – päevased fluktuatsioonid on täheldatavad 77%-l juhtudest (1–4, 7).

Üksikutel juhtudel on kirjeldatud ka teisi kliinilisi vorme, näiteks tservikaalset düstooniat ja ka selle perekondlikku esinemist (8–10).

DRD erinevad kliinilised sümptomid on toodud tabelis (11).

Haiguse kulgu on progresseeruv, ravimata hai- getel levib düstoonia 5–6 aasta jooksul kõikidesse jäsemetesse. Harva on haaratud ka kehatüvi; kuju- nevad liigeste kontraktuurid (1, 2), võib lisanduda

Tabel. DRD erinevad kliinilised sümptomid

| Düstoonia | Teised sümptomid |
|----------------------------|--|
| Jäseme düstoonia | Efekt väiksele dopaannusele |
| Generaliseerunud düstoonia | Efekt väikestele antikolinergiliste ravimite annustele |
| Blefarospasm (laukramp) | Arengu mahajäämus |
| Oromandibulaarne düstoonia | Kõnnaku häire (võib olla düstooniline, mittespetsiifiline) |
| Tservikaalne düstoonia | Parkinsonism |
| Kirjutuskramp | Päevane kõikumine |
| Kätetreemor | Väsimus |
| Kehatüve düstoonia | Spastiline paraparees |
| | Skolioos |
| | Rigiidsus |
| | Jäsemete värinad |

parkinsonistlik sündroom (posturaalne treemor, bradükineesia), ka kasvupeetus (4, 5).

DRD raskema haiguskuulu ja kiirema progresseerumisega autosoom-retsessiivne vorm on seotud punktmutatsioonidega türosiin-hüdroksülaasi (TH) (11. kromosoomi lühikeses õlas) ning septiapteriinireduktaasi geenis. Haigussümptomid avalduvad varem, tavaliselt juba imikueas: ebatavaline kehaasend, rigiidsus või hüpotoonia, vähene liigutusaktiivsus, krambid, süljevool, ptoos (2–4).

DRD diagnoos on kliiniline, diagnostilise tähendusega on kiire positiivne efekt levodopa asendusraviga. Kui ühe kuu jooksul pärast ravi alustamist puudub kliiniliselt oluline paranemine, on dopamiinitudliku düstoonia diagnoos vähetõenäoline (7). Kompuutertomograafilised (KT) ning magnetresonantstomograafilised (MRT) uuringud pea- ja seljaajast on üldjuhul patoloogiata (1, 2).

Diagnostikas on kasutatav ka neopteriini ja biopteriini sisalduse määramine liikvoris. Pteriinid on dopamiini sünteesiahelas olulise ensüümi türosiin-hüdroksülaasi kofaktoriteks, GTP-tsüklohüdrolaas-I on omakorda oluline ensüüm pteriinide sünteesis. Pteriinide kvantitatiivne analüüs aitab üksteisest eristada GTPCH-I-defitsiitset (biopteriini ja neopteriini sisaldus vähenenud) ning TH-defitsiitset dopa-tundlikku düstooniat (pteriinide tase normaalne) ning varase algusega parkinsonismi (langenud biopteriini ning normaalne neopteriini tase) (2, 4).

Geenidiagnostika on suure arvu erinevate mutatsioonide tõttu väheinformatiivne ning suhteliselt raskesti teostatav. Sagedasemate autosoom-dominantsete mutatsioonide määramine on võimalik vähestes laborites (4) ning praegu Eestis veel mittekättesaadav.

Diferentsiaaldiagnostiliselt peab mõtlema primaarsetele geneetilistele düstooniatele, neurodegeneratiivsetele haigustele, metaboolsetele haigustele (nt Wilsoni tõbi), fokaalsetele düstooniatele jm (2).

Kokkuvõtteks, dopamiinist sõltuvat düstooniat diagnoositakse lastel, kuid haruldased pole eriti päriliku anamneesi olemasolu korral ka täiskasvanueas alanud düstooniad (12). Kindlat vanusepiiri, milleni peaks mõtlema dopast sõltuvale düstooniale, pole

määratud, kuid DRDd on diagnoositud ka üle 40aastastel (12). Seega, praktikas on ilmselt otstarbekas teha n-ö prooviravi L-dopaga kõikidel alla 40 aasta vanuses inimestel, päriliku anamneesi olemasolu korral ka vanematel, mõnedel andmetel kõikidel generaliseeritud düstooniaga patsientidel (13).

Ravi on eluaegne. Levodopa/karbidopa kombineeritud preparaadi annustamine on individuaalne, lastel on soovitatav alustada annusega 1–3 mg/kg päevas ning annust aeglaselt suurendada minimaalse toimiva annuseni – enamasti on piisav 4–5 mg/kg päevas. Positiivse efekti puudumine 600 mg levodopa ööpäevasele annusele välistab dopa-tundliku düstoonia diagnoosi (4, 5). Ravi on üldiselt hästi talutav, kõrvaltoimetena on kirjeldatud isutust, iiveldust, oksendamist ning ravi alustamisel ja suuremate ööpäevaste annuste puhul ka düskineesiat (5).

Sümptomite taandumise prognoos on õigel ajal, enne liigesekontraktuuride kujunemist alustatud ravi korral hea.

Haigusjuhu kirjeldus

11-aastane tüdruk hospitaliseeriti lasteneuroloogia osakonda uuringuteks progresseeruva motoorikahäire tõttu. Paar aastat tagasi märkas patsient, et pärast pikemaajalist füüsilist koormust tekkis aegajalt vasaku jala sääre ning põia kramp, mille tõttu ei saanud toetuda täisallale. Jalale puhkust andes seisund möödus. Hiiliva algusega periooditi tekkiv kõnnakuhäire süvenes aja jooksul märkimisväärselt. Kujunes varieeruvus ööpäeva jooksul: hommikuti oli motoorikahäire vaevumärgatav, õhtuks oli väljendunud spastiline komppöid-hoiak.

Objektiivne leid. Kõnnak düstooniline – juba pärast paari sammu astumist tekkis vasaku põia *equinovarus*-asend, peatudes sai tüdruk jala asendi ajutiselt korrigeerida. Välja oli kujunenud vasaku hüppeliigese kontraktuur – dorsaalrefleksioon piiratud. Esines lihastoonuse tõus jalgades (sin > dex). Kõõlusperiostaalrefleksid elavad (jalgades > kätes, sin > dex), patoloogilised refleksid ei vallandunud. Muus osas oli neuroloogiline ja elundisüsteemide leid iseärasusteta.

Eluanamnees. Patsient on sündinud ema teisest normaalselt kulgenud rasedusest ning ajalisesest sünnitusest. Psühhomotoorne areng on kulgenud ealiselt. Koolis õppeedukus väga hea. Lähisugulastel sarnaseid haigussümptomeid ei ole teadaolevalt esinenud.

Patsiendil oli eelnevalt tehtud hulk uuringuid mootorikahäire põhjuse selgitamiseks. Nii peaaju KT-uuring kui ka pea- ja seljaaju MRT-uuring olid olulise patoloogiata. Elektroneuromüograafilisel uuringul neuropaatile ega neurogeensele kahjustusele viitavat leidu ei esinenud.

Kliinilised ja biokeemilised vereanalüüsid olid kõrvalekalleteta.

Kuna anamnees ning kirjeldatud objektiivne leid sobisid DOPA-tundlikule düstooniale, siis alustati ravi levodopa/karbidopa kombineeritud preparaadiga (Sinemet CR, 200 mg/50 mg), esialgne annus oli 2 mg/kg päevas. Märkimisväärne positiivne efekt pärast teist ravimiannust kinnitas diagnoosi!

Patsient jätkas asendusravi annusega 4 mg/kg päevas.

Ambulatoorsel kontrollil ühe kuu pärast oli patsient kaebusteta, Sinemet-ravi (4 mg/kg/päev) foonil oli düstoonia vaevumärgatav. Jätkub füsio-

teraapia. Hüppeliigese kontraktuuri tõttu võiks kõne alla tulla lokaalne botuliinumtoksiin tüüp A injeksioonravi koos sellele järgneva intensiivse füsioterapiakuuriga.

Kokkuvõte

Praegu on Eestis diagnoositud ning saavad dopa-tundliku düstoonia diagnoosiga efektiivset Sinemet-ravi kolm patsienti. Tõenäoliselt on haigus Eestis, nagu ka mujal maailmas, aladiagnoositud. Tõusnud lihastoonuse, elavnenuk kõõlusperioos- taalreflekside ning positiivse Babinski refleksina tõlgendatud *striatal toe* tõttu võib varases lapse- eas alanud haigus olla diagnoositud ka laste tserebraalparalüüsina! Seetõttu peaks kõikidel düstooniaga lastel proovima L-dopat, et välistada ravitav põhjus.

Kuna lihtsalt teostatava ja patsiendi enda poolt korrigeeritava asendusraviga on saavutatav stabiilne positiivne efekt, siis on kõikidel noores eas alanud düstooniaga haigetel alati näidustatud empiiriline ravi levodopaga.

Tänuavaldus. Täname patsienti ja tema peret koostöö eest. Tööd on toetanud TARLA 0475.

Kirjandus

1. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003;54(Suppl 6):S32-45.
2. Nikhar NK, Mani H. Dopamine-responsive dystonia. 10.04.2006 <http://www.emedicine.com/neuro/topic618.htm>
3. Furukawa Y. Dopa-responsive dystonia. 15.06.2004. <http://www.geneclinics.org/profiles/drd/>
4. Howard LG, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol* 2006;5(9):780-90.
5. Mink JW. Dopa-responsive dystonia in children. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:279-82.
6. Jan MM. Misdiagnoses in children with dopa-responsive dystonia. *Pediatr Neurol* 2004;31:298-303.
7. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006;5(10):864-72.
8. Singh S, Goyal V, Prasad K, et al. Cervical dystonia responsive to levodopa. *Neurol India* 2004;52:276-8.
9. Schneider SA, Mohire MD, Trender-Gerhard I, et al. Familial dopa-responsive cervical dystonia. *Neurology* 2006;66(4):599-601.
10. Nygaard TG, Trugman JM, De Yebenes JG, et al. Dopa-responsive dystonia: the spectrum of clinical manifestations in a large North American family. *Neurology* 1990;40:66-9.
11. Nemeth A. The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain* 2002;125(4):695-721.
12. Tamaru Y, Hirano M, Ito H, et al. Clinical similarities of hereditary progressive/dopa responsive dystonia caused by different types of mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:469-73.
13. Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and cure options. *Eur J Neurol* 2004;11:361-70.

Summary

Dopa-responsive dystonia: literature overview and a case report

Dopa-responsive dystonia (DRD) or Segawa syndrome is a rare genetic disorder – progressive dystonia with diurnal fluctuations. The incidence of the disease is not very well studied. In the United Kingdom and in Japan it has been estimated as 0.5 : 1 000 000, but several authors believe that it is an underdiagnosed condition and frequently misdiagnosed as cerebral palsy.

We describe a 11-year-old girl with a history of 2 years of progressive gait disturbance. The history showed diurnal fluctuation in the beginning and progressive course during the last 6 months. Her left toe was in an

equinovarus posture, she had difficulties with walking and needed to stop and stretch the leg very often. Twenty-four hours after starting low dose dopamine a dramatic improvement was noted in her gait. On follow-up after one month there was barely detectable gait disturbance.

We encourage trying to use L-dopa in all patients with dystonia owing to the possibility of DRD and the consequent quick and remarkable improvement of symptoms.

inga.talvik@kliinikum.ee