

# Segawov syndróm, dopa-responzívna dystónia

MUDr. Michal Pavlovič<sup>1</sup>, doc. MUDr. Miriam Kolníková, PhD.<sup>1</sup>,

MUDr. Ivana Paučinová<sup>2</sup>, MUDr. František Cisárik, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika detskej neurológie, NÚDCH, LF UK, Bratislava

<sup>2</sup>Oddelenie lekárskej genetiky, FNŠP Žilina

Segawov syndróm je autozomálne dominantne dedičný typ dystónie, prvýkrát opísaný Dr. Segawom v roku 1971. Patrí medzi dystónie vznikajúce v detskom veku, je často poddiagnostikovaná a najčastejšie sa zamieňa za detskú mozgovú obrnu. Charakteristické znaky ochorenia zahŕňajú dystonické prejavy na dolných končatinách, ich nástup v mladom veku, zhoršovanie ťažkostí v priebehu dňa a dramatickú terapeutickú odpoveď na levodopu. Príčina ochorenia spočíva v deficite GTP-cyklohydrolázy a diagnóza v potvrdení mutácie v géne *GCH1*. Prezentujeme prípad 12-ročnej pacientky s geneticky potvrdenou mutáciou v *GCH1* géne asociovanou s dopa-responzívnou dystóniou, dlhodobo sledovanej ako detská mozgová obrna.

**Kľúčová slova:** dopa-responzívna dystónia, Segawov syndróm, levodopa.

## Segawa syndrome, dopa-responsive dystonia

Segawa syndrome is an autosomal dominant type of dystonia, first described by Dr. Segawa in 1971. The onset of dystonia is usually in childhood, and is mostly misdiagnosed as cerebral palsy. Characteristics features include lower limb dystonia, young onset, worsening of the symptoms during the day and dramatic response to levodopa therapy. The disease is caused by a deficiency of GTP-cyclohydrolase, and the diagnosis is established by genetical proof for *GCH1* mutation. We would like to present a case-report of a 12-year-old girl, diagnosed with dopa-responsive dystonia, which has been initially misdiagnosed as cerebral palsy.

**Key words:** dopa-responsive dystonia, Segawa syndrome, levodopa.



videozáznam ke kazuistice na [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)

## Úvod

Segawov syndróm patrí k autozomálne dominantne dedičnej forme dystónie, postihujúcej prevažne deti v mladšom školskom veku. Ochorenie sa typicky prezentuje fluktuujúcimi diurnálnymi dystonickými ťažkosťami na dolných končatinách, pričom ťažkosti sa zvyknú zväčšovať v priebehu dňa. V úvode ochorenia môže byť pacient z rána bez klinickej manifestácie, neskôr počas dňa dochádza k zhoršovaniu chôdze a zvýšenej únave (Segawa, 2011). Ďalšou črtou ochore-

nia je promptná, dobrá a dlhodobá odpoveď na pravidelné podávanie levodopy. Segawov syndróm je spôsobený mutáciou génu *GCH1* lokalizovaného na chromozóme 14q22.1-q22.2, kódujúceho enzým guanozín trifostát cyklohydroláza (*GCH1*) (Segawa, 2009). Enzým sa podieľa na syntéze tetrahydrobiopterínu (BH4) – kofaktora viacerých aromatických transamináz vrátane tyrozín hydroxylázy, ktorá konvertuje tyrozín na levodopu (prekurzor dopamínu). Redukovaná aktivita *GCH1* vedie k zníženej tvorbe dopamínu s následným rozvojom kli-

nických prejavov (Ichinose et al., 1994). Liečba spočíva v pravidelnom celoživotnom dodávaní prekurzora, čím dochádza k typicky promptnému zlepšeniu klinických ťažkostí.

## Kazuistika

Prezentujeme prípad pacientky s negatívnu perinatálnou anamnézou, pôrod bol v 37. g. t., s pôrodnou hmotnosťou 2380 g a dĺžkou 47 cm. Do konca prvého roka života bola prechodne sledovaná na neurologickej ambulancii pre oneskorený psychomotoric-

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Pavlovič, michpav1001@gmail.com

Klinika detskej neurológie, NÚDCH, LF UK, Limbová 1, 833 40 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 525–528

Článok prijat redakci: 28. 3. 2020

Článok prijat k publikaci: 16. 8. 2020

**Tab. 1.** Diferenciálna diagnostika ochorení imitujúcich DRD

Kategória	Odpoveď na podanie L-dopy	Nástup symptómov	Fenotyp	Klinické prejavy	DAT sken	Genetická analýza
<b>Ochorenia zahŕňajúce dopamínergický systém, bez neurodegeneratívneho procesu</b>						
<b>Enzymatické defekty syntézy dopamínu</b>						
DRD fenotyp	++++	detský vek, mladiství	DRD	diurnálna fluktuácia dystonických ťažkostí	N	GCH-1, SR, TH
DRD plus fenotyp	++	novorodenci	DRD-plus	diurnálna fluktuácia dystonických ťažkostí, hypotónia, parkinsonizmus, okulogyrné krízy, epilepsia, oneskorený psychomotorický vývoj (PMV), myoklonus	P-N**	GCH-1, PTPS, SR, DHPR, TH, AADC
<b>Transportopatie</b>						
DAT deficiencia	+	novorodenci	DRD-plus	parkinsonizmus, dystónia, hypotónia, levodopou podmienené motorické komplikácie, oneskorený psychomotorický vývoj (PMV), pyramídové prejavy, očný flutter	ABN	SLC6A3
VMAT2 deficiencia	+	novorodenci	DRD-plus	parkinsonizmus, oneskorený PMV, okulogyrné krízy, nadmené potenie, ptóza, hypotónia, ataxia, obrna pohľadu nahor	P-N**	SLC18A2
<b>Vývojové poruchy ovplyvňujúce dopamínergický systém</b>						
SOX6 mutácia	++	detský vek, mladiství	DRD-plus	oneskorený PMV, dysmorfizmus, splenomegália, sternálne deformity, pomalé sakády, atetóza, pokojový/akčný tremor	P-ABN**	SOX6
<b>Ochorenia zahŕňajúce dopamínergický systém, neurodegeneratívne</b>						
Juvenilná Parkinsonova choroba	++++	detský vek, mladiství	DRD	parkinsonizmus	ABN	PARKIN, DJ1, PINK1
Juvenilná Parkinsonova choroba (SYNJ1 mutácia)	+++	mladiství, dospelí	DRD-plus	parkinsonizmus, dystónia, hypotónia, tremor, posturálna instabilita, epilepsia, oslabenie kognície	ABN	SYNJ1
Pallidopyramídový syndróm	++	detský vek, mladiství	DRD-plus	parkinsonizmus, pyramídové prejavy, oneskorený PMV, neuropsychiatrické sy., nálezy na MRI mozgu podľa subtypu	ABN	PLA2G6, FBX07, ATP13A2, SPG11, WDR45, C19orf12
Spinocerebelárna ataxia typ 3*	+++	dospelí	DRD	diurnálna fluktuácia	P-ABN**	ATXN3
<b>Iné ochorenia nezahŕňajúce dopamínový systém, bez neurodegeneratívneho procesu</b>						
DYT1*	++	detský vek, mladiství	DRD	dystónia	P-N**	TOR1A
GLUT1*	++	detský vek	DRD	paroxyzmálna námahou indukovaná dystónia	N	SLC2A1
Myoklonus dystónia*	++	detský vek	DRD-plus	myoklonus, odpoveď na podanie alkoholu, psychiatrická symptomatika	P-N**	SGCE
<b>Iné ochorenia nezahŕňajúce dopamínový systém, neurodegeneratívne</b>						
Ataxia telangiectasia*	++	detský vek, mladiství	DRD	dystónia, ataxia, myoklonus, okulomotorická apraxia	P-N**	ATM
<b>Ďalšie</b>						
Dopa-responzívna camptocornia*	+++	dospelí	DRD	diurnálna fluktuácia	N	neznáme

PMV – psychomotorický vývoj; L-Dopa – levodopa; DAT – dopamínový transportér; DRD – dopamín responzívna dystónia; N – v norme; ABN – abnormálny; P-N – pravdepodobne v norme; P-ABN – pravdepodobne abnormálny; VMAT2 – vezikulárny monoamínový transportér 2; GLUT1 – glukózový transportér 1; \* – ochorenie so zriedkavým prejavom dystónie s odpoveďou na podanie L-Dopy; \*\* – pravdepodobný nález pri predpokladanom patomechanizme

ký vývoj, neskôr sa začala pretáčať, nástup chôdze bol v 15 mesiacoch. Neurologicky bol opisovaný hranične zvýšený tonus na dolných končatinách s obrazom spastickej diparézy, USG mozgu bolo v norme. Dieťa bolo rehabilitované metódou podľa Vojtu, následne bolo vyradené z evidencie. Od 4 rokov bol u pacientky pozorovaný rozvoj pa-

tologického stereotypu chôdze s vytáčaním ľavej dolnej končatiny, ako 7-ročná bola vyšetrená na ortopedickej ambulancii s nálezom ľavostranného pes excavatum a genu varum. Nález ľahkej asymetrie chôdze bol hodnotený na podklade prenatálnej cerebrálnej lézie, dieťa bolo vedené ako detská mozgová obrna. Od nástupu do základnej školy bolo

pozorované postupné pribúdanie klinických ťažkostí, zhoršovala sa jej chôdza, zakopávala pri nej a rýchlo sa unavovala počas aktivít. Problémy sa zvyrazňovali k večeru, v ranných hodinách bola schopná samostatnej chôdze, poobede a večer už len za pomoci inej osoby. Dievča bolo vyšetrené neurológom, ťažkosti boli pripísané únavovému syndrómu a bolo

odporúčané doplniť komplexné vyšetrenia. Pacientka bola vyšetrená kardiológom s normálnym kardiologickým nálezom, bolo doplnené MRI vyšetrenie mozgu, ktoré bolo bez štrukturálnych zmien, na MRI Th a LS chrbtice bola opísaná hyperlordóza L úseku s naznačeným sacrum arcuatum, spina bifida L5-S1 a ľahká protrúzia diskov LS bez útlaku nervových štruktúr. Nález nevysvetľoval klinické ťažkosti. Vo veku 10 rokov bola pacientka prijatá na Kliniku detskej neurológie v Bratislave s cieľom prešetrenia pre postupnú progresiu ťažkostí. Anamnesticky matka u pacientky udávala diurnálnu fluktuáciu ťažkostí počas dňa. Ráno bola schopná prejsť dve poschodia, k večeru bývala unavená, nevládala, musela byť pridržiavaná. Neurologicky bol u pacientky prítomný hypertonus a hyperreflexia na dolných končatinách s prevahou vľavo. Chôdza bola spastická, na širokej báze so špičkováním, neobratnosťou a nutnou asistenciou. Realizovali sme EMG vyšetrenie, ktoré bolo bez známk myogénnej a neurogénnej lézie, bez zmien svedčiacich o poruche nervovosvalového prevodu. Pri pátraní po možnej poruche energetického metabolizmu sme doplnili selektívny metabolický skrining vrátane likvorologického odberu, ktorý vyšiel s negatívnym výsledkom. Vyslovili sme podozrenie na ochorenie zo skupiny hereditárnych spastických paraparéz. V liečbe bol na obdobie jedného mesiaca nasadený baklofén s čiastočným efektom. Odporučili sme genetické vyšetrenie, ktoré bolo realizované v spolupráci s genetickým oddelením v Žiline. Prvotným cytogenetickým vyšetrením nebola zistená hrubá chromozómová aberácia. Na základe somatického nálezu s prítomnou poruchou chôdze, kostrovými abnormalitami v zmysle skoliózy Th chrbtice a bilat. pes excavatus a faciálnou dysmorfiou bolo indikované vyšetrenie array CGH. Vyšetrením bola odhalená delecia v chromozómovej oblasti 14q22.2-q22.3, ktorá zahŕňala 15 génov. Delécie v danej oblasti sú asociované s poruchou rastu a vývoja, abnormalitami hypofýzy a mozgu, faciálnou dysmorfiou a miernymi abnormalitami prstov. Zasiahnutý bol hlavne gén GCH1, ktorého mutácie sa spájajú so vznikom dopa-responzívnej dystónie. Po obdržaní genetického záveru bola pacientka prizvaná s cieľom začatia substitučnej liečby levodopou. Úvodná dávka

bola 0,45 mg/kg/deň rozdelená do troch dávok počas dňa, s postupným navyšovaním na 1,8 mg/kg/deň. Prakticky od nasadenia liečby bolo pozorované dramatické zlepšenie klinických ťažkostí, dievča bolo schopné samostatnej chôdze v priebehu celého dňa, bez pádov a bez prejavov únavy. Dieťa je naďalej sledované v pravidelných intervaloch na našej ambulancii, zvláda bežné športové aktivity, neurologický nález je takmer upravený.

## Diskusia a záver

Segawov syndróm ako jedna z foriem dystónie je terapeuticky ovplyvniteľné ochorenie. Dodaním prekursora dopamínu (levodopy) suplementujeme nedostatočnú enzymatickú tvorbu neurotransmitera. Keďže podstata ochorenia spočíva v nigrostriatálnom dopamínovom deficite bez prítomnosti neurodegeneratívneho procesu, suplementáciou prekursora môžu pacienti dlhodobo, ak nie celoživotne, profitovať z liečby (Nomura, 2013). Naša pacientka je príkladom typickej prezentácie ochorenia, či už v zmysle klinického priebehu, ako aj promptnej odpovede na liečbu. Zároveň je potrebné upozorniť na úvodne stanovenú diagnózu detskej mozgovej obrny (DMO). V literatúre je opísaných viacero prípadov detí vedených ako DMO a až následne po komplexnej diagnostike geneticky potvrdených ako Segawov syndróm (Oscar Bernal-Pacheco, 2013). Vzhľadom na to, že ochorenie sa zaraďuje medzi zriedkavé, s incidenciou 0,5–1 000 000 obyvateľov (postihujúce 2–4krát častejšie ženy), neberie sa pri diferenciálnej diagnostike vždy do úvahy, hlavne ak chýba typická manifestácia (Weng et al., 2018). U našej pacientky sme v diferenciálnej diagnostike na začiatku pri dominujúcej spasticite na dolných končatinách zvažovali najskôr ochorenia zo skupiny hereditárnych spastických paraparéz. O terapeutickom teste levodopou by sa malo uvažovať vždy, ak sa u pacienta vyskytnú dystonické ťažkosti. Pozitívna odpoveď na terapeutický test sa však môže vyskytnúť pri mnohých ochoreniach s podobnými prejavmi ako Segawov syndróm. Pri stanovení diagnózy je preto potrebné využiť pomocné vyšetrovacie metódy, ako aj podrobný anamnestický rozbor pacienta. Woong-Woo Lee vo svojej prehľadovej práci poukazuje na viaceré ochorenia s dystonic-

kými prejavmi a pozitívnou odpoveďou na podanie levodopy, tzv. dopa-responzívne dystónie (DRD), ktoré na základe fenotypu rozdeľuje na dve skupiny (Lee, et al., 2018). Prvou je DRD fenotyp s prejavmi podobnými Segawovmu syndrómu, druhou je DRD-plus fenotyp s ďalšími klinickými prejavmi, ako je začiatok v skoršom veku, psychomotorická retardácia, parkinsonizmus, epileptické záchvaty, okulogyrné krízy, hypotónia, ptóza, cerebelárna symptomatika a čiastočná odpoveď na podanie levodopy. V tabuľke 1 sú zobrazené ochorenia, ktoré sa môžu prejaviť DRD alebo DRD plus fenotypom. Ochorenia sú kategorizované na základe zasiahnutia alebo nezasiahnutia dopamínergického systému a prítomnosti alebo neprítomnosti neurodegeneratívneho procesu. Etiologicky sa na patológii dopa-responzívnych dystónií môže podieľať enzymatický defekt syntézy neurotransmiterov, transportopatie, pri ktorých chyba spočíva v poruche transportu vytvoreného mediátora, ako aj neurodegeneratívny proces nigrostriatálneho systému a iné. Každá etiologická skupina sa môže prejaviť DRD, ako aj DRD-plus fenotypom. Je preto dôležité, aj pri dobrej počiatočnej odpovedi na podanie levodopy, pátrať po etiológii dystonických prejavov. Pri DRD fenotype je potrebné v diferenciálnej diagnostike myslieť predovšetkým na enzymatické poruchy (mutácie GCH-1, TH – tyrozín hydroxyláza a SR – sepiapterín reduktáza), zriedkavá manifestácia bola opísaná pri JPD (juvenilná Parkinsonova choroba), spinocereberálnej ataxii typ 3, DYT1, GLUT1 (deficit glukózového transportéra 1) a pri ataxii telangiectasia, pri ktorých je DRD fenotyp menej častý. Pri DRD-plus fenotype je diferenciálne diagnosticky potrebné zvažovať všetky enzymatické deficity syntézy dopamínu, z ďalších ochorení sú to PPS (pallidopyramídový syndróm), JPD (SYN1 mutácia) a iné. U pacientov s dystonickými prejavmi a s dobrou odpoveďou na terapeutický pokus levodopou je preto výzvou stanovenie správnej diagnózy pre komplexnosť prejavov a možný atypický priebeh. Zároveň je potrebné preveriť správnosť diagnózy DMO u pacientov, ktorí nespĺňajú kritériá ochorenia, ako je to pri Segawovom syndróme, pri ktorom by diurnálna fluktuácia dystonických prejavov mala upriamiť pozornosť na inú diagnózu.

## LITERATÚRA

1. Lee W, Jeon B, Kim R. Expanding The Spectrum Of Dopa-Responsive Dystonia (DRD) And Proposal For New Definition: DRD, DRD-Plus, And DRD Look-Alike [online]. J Korean Med Sci. 2018; 33(28): e184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033101>.
2. Segawa M. Autosomal Dominant GTP Cyclohydrolase I (AD GCH 1) Deficiency (Segawa Disease, Dystonia 5; DYT 5) [online]. Chang Gung Med J. 2009; 32(1): 1–11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19292934>.
3. Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation [online]. Brain Dev. 2011; 33: 195–201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21094587/>.
4. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, Nomura Y, Enso K, Tanaka H, Tsuji S. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene [online]. Nat Gen. 1994; 8: 236–242. <https://www.nature.com/articles/ng1194-236>.
5. Oscar Bernal-Pacheco M. A Novel DYT-5 Mutation With Phenotypic Variability Within A Colombian Family [online]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2013; 3: tre-03–138–4462–2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822405/>.
6. Weng Y, Wang C. and Wu Y. Atypical Presentation Of Dopa-Responsive Dystonia In Taiwan [online]. Brain and Behavior. 2018; 8: e00906. [https://www.researchgate.net/publication/322625810\\_Atypical\\_presentation\\_of\\_dopa-responsive\\_dystonia\\_in\\_Taiwan](https://www.researchgate.net/publication/322625810_Atypical_presentation_of_dopa-responsive_dystonia_in_Taiwan).
7. Nomura Y, Hayashi M, Segawa M. Dopa-Responsive Dystonia Is Caused By Particular Impairment Of Nigrostriatal Dopamine Neurons Different From Those Involved In Parkinson Disease: Evidence Observed In Studies On Segawa Disease [online]. Neuropediatrics. 2013; 44(2). [https://www.researchgate.net/publication/235882352\\_Dopa-Responsive\\_Dystonia\\_Is\\_Caused\\_by\\_Particular\\_Impairment\\_of\\_Nigrostriatal\\_Dopamine\\_Neurons\\_Different\\_from\\_Those\\_Involved\\_in\\_Parkinson\\_Disease\\_Evidence\\_Observed\\_in\\_Studies\\_on\\_Segawa\\_Disease](https://www.researchgate.net/publication/235882352_Dopa-Responsive_Dystonia_Is_Caused_by_Particular_Impairment_of_Nigrostriatal_Dopamine_Neurons_Different_from_Those_Involved_in_Parkinson_Disease_Evidence_Observed_in_Studies_on_Segawa_Disease).