

# Doparesponsiv dystoni – en arvelig dystoni som er lett å behandle

Doparesponsiv dystoni er en arvelig sykdom som debuterer i ung alder. Dystonien viser seg vanligvis som gangforstyrrelser som blir verre utover dagen og etter aktivitet, og kan forveksles med spastisitet. Diagnosen baserer seg på det kliniske bildet samt god og varig effekt av l-dopabehandling. Den vanligste formen av sykdommen skyldes en defekt i genet for GTP-cyklohydroksylase I.

Vi omtaler en norsk familie der fire personer (førstegradsslektninger) i tre påfølgende generasjoner har sykdommen.

Alle fire har hatt gangforstyrrelser fra ung alder i varierende alvorlighetsgrad. Gangforstyrrelsene artet seg ved at beinet hadde en tendens til å vri seg innover i ankelen og samtidig spisse seg. Disse symptomene ble verre utover dagen. Den eldste pasienten hadde i tillegg hviletremor i begge hender med frekvens som ved parkinsonistisk tremor. Lett nedsatt finmotorikk og livlige reflekser ble funnet hos alle ved klinisk undersøkelse. Alle ble behandlet med l-dopa i små doser og dette hadde god effekt.

Tilstanden er en sjelden, men viktig differensialdiagnose hos barn med gangforstyrrelser, spesielt der man mistenker spastisk paraparese fordi denne sykdommen kan behandles med godt resultat.

Dystoni er en bevegelsesforstyrrelse forårsaket av ufrivillig økt muskulær aktivitet som gir vridende bevegelser eller unormale, låste kroppsstillinger. Dystoni kan være generalisert, segmental eller fokal. Doparesponsiv dystoni er et syndrom som uttrykker seg med dystoni i beina og påfølgende gangforstyrrelser, forverring av symptomer i løpet av dagen (diurnal variasjon) og en god og varig effekt av l-dopabehandling. Sykdommen debuterer vanligvis i 1–12 årsalderen, og arvegangen er hyppigst autosomt dominant, med variabel penetrans. Den vanligste formen skyldes en defekt i genet GTP-cyklohydroksylase. Ubehandlet vil ofte dystonien generaliseres, og i voksen alder blir gjerne parkinsonistiske symptomer som tremor og rigiditet fremtredende i tillegg. Pseu-

---

Elisabeth Farbu  
elisabeth.farbu@haukeland.no  
Laurence A. Bindoff  
Nevrologisk avdeling  
Haukeland Sykehus  
5021 Bergen

---

Farbu E, Bindoff LA.

## Dopa-responsive dystonia – a hereditary dystonia with easy treatment.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 379–81.*

**Background.** Dopa-responsive dystonia is a genetically determined disorder with early onset. The dystonia usually manifests as a disturbance of gait with fatigue and may be confused with spasticity. The diagnosis is based on clinical recognition and response to l-dopa, which is usually complete and long lasting. The most common genetic defect involves the gene for GTP cyclohydroxylase I.

**Material and methods.** We describe a Norwegian family in which three generations are affected.

**Results.** All those affected had gait disturbance from childhood; the disturbance became worse during the day and after exercise. Clinical examination revealed reduced fine motor skills and brisk tendon reflexes. Dystonic posturing of one or both legs could be seen during walking. All patients were treated with l-dopa with excellent effect.

**Interpretation.** Though uncommon, this disorder is an important differential diagnosis in children with gait disturbance, particularly in those suspected as having spastic paraparesis.

---

dop pyramidale tegn som clonus i akilles- og patellarreflekser forekommer.

Tilstanden ble første gang beskrevet av Segawa og medarbeidere i 1971, som rapporterte om en gruppe med barn som hadde idiopatisk dystoni med to kliniske særtrekk: stor diurnal variasjon og komplett fravær av symptomer under l-dopabehandling (1). Symptomene skyldes mangel på dopamin i basalgangliene, og det er påvist neuropatologisk at disse pasientene har mangel på dopamin og redusert binding av dopamin i striatum (2). I 1980-årene ble det samme syndromet beskrevet også hos voksne. Defekten er arveditær og rent biokjemisk, uten morfologisk patologi (2), og fluordopa-PET (positronemisjonstomografi) og  $\beta$ -CIT, som markerer nigrostriale terminaler, viser normale verdier ved denne tilstanden. Den kliniske responsen på l-dopabehandling er uavhengig av sykdommens varighet eller behandlingens lengde. Det er vanligvis ikke behov for

å øke dosen, og bivirkningene av behandlingen er mildere og færre enn hos pasienter med Parkinsons sykdom (1, 3). Senere forskning har vist at flere mutasjoner på to forskjellige kromosomer kan gi sammenfallende klinisk bilde, med autosomt dominante (kromosom 14) (4, 5) og autosomt recessive arveformer (kromosom 21) (6). Det finnes også en dopaminagonist responsiv dystoni. Tilstanden med autosomt dominant arvegang er ikke rapportert tidligere i Skandinavia, og vi beskriver en familie der tre generasjoner har syndromet med varierende alvorlighetsgrad.

**Pasient 1.** Kvinne, født i 1938. Pasienten hadde hørt fra sin mor at hun alltid hadde problemer med den høyre foten, men hun var fysisk aktiv i barne- og ungdomsårene og løp korte distanser raskt, men ble fortere trett over lengre distanser. Hun hadde imidlertid alltid følt seg ustø, uten at dette hemmet henne i vesentlig grad. Fra 40 års alder begynte hun å få gangvansker som hemmet henne i dagliglivet. Problemet var at den høyre foten spisset seg, og dermed snublet hun med tærne på høyre side. Hun måtte svinge foten ut til siden for å unngå å treffe gulvet med tærne. Hun ble undersøkt hos lege flere ganger, og stivheten og bevegelsesforstyrrelsene ble tolket som spastisitet. Man antok derfor at hun mest sannsynlig hadde cerebral parese. Etter at hun fikk spissfotskinne bedret symptomene seg noe, men hun var fortsatt så plaget at hun måtte slutte i yrkeslivet. Hvis man spurte direkte, angav hun at symptomene ble verre utover dagen og at de fremfor alt var plagsomme når hun var trett.

De siste årene hadde hun spesielt i hvile utviklet skjelving i overekstremitetene, men hun følte seg ikke stiv i hendene.

Pasientens mor og mormor ble ikke undersøkt av nevrolog, men begge to fikk gangvansker og måtte bruke gåstol i høy alder. Det er ellers ingen med skjelving i nærmeste familie, men en kusine av pasientens mormor fikk diagnosen Parkinsons sykdom.

Pasienten kom gående med spissfotskinne til undersøkelsen, og ganglaget gav mistanke om spastisitet. Uten skinne gikk hun med inversjon og adduksjon av høyre fot, litt bredbasert og ustø, men ikke ataktisk. Hun hadde lett hviletremor i hendene og hodet, med frekvens som ved parkinsonistisk tremor. I tillegg hadde hun tendens til en dyston bevegelse i høyre arm, idet høyre arm drog seg innover. Hjernenerveundersøkelse, sensibilitet, tonus og koordinasjon var normal. Hun hadde lett hulfot bilateralt, og kraftprestasjonene var redusert, spesielt for fleksjon i hofter og knær. Dype senereflekser var patologisk livlige, men plantarrefleksene var nedadvendte.

Det ble utført supplerende undersøkelser som viste normale forhold: MR av hjerne og ryggmarg, elektromyografi (EMG), nerveledningshastighet (NCV), auditivt fremkalt respons (AER), sensorisk fremkalt respons (SER) og visuelt fremkalt respons (VER). Metylmalonsyre (MMA)-nivået var lett forhøyet (0,27  $\mu\text{mol/l}$ ) og det var lett forhøyet HDL-kolesterolnivå (1,87  $\text{mmol/l}$ ).

Ut ifra kliniske funn stilte man diagnosen doparesponsiv dystoni og hun ble behandlet med l-dopa (Sinemet) 12,5/50. Hun fikk tre tabletter daglig og kunne fjerne spissfotskinne en dag etter behandlingsstart, og hadde etter det nesten normalt ganglag. Hun ble fulgt opp med poliklinisk kontroll etter seks måneder og var fortsatt tilfredsstillende behandlet, men da hadde hun også lagt merke til rykninger (myoklonier) i kroppen.

**Pasient 2.** Mann, født i 1963, sønn av pasient 1. Han hadde vansker med venstre bein og med skriving fra barndommen av. Venstre bein hadde en tendens til å vri seg innover i ankelleddet under gange, og under skriving opplevde han en stramhet i hånden og fingrene som ble verre jo mer han skrev. Skriften har alltid vært vanskelig å lese. Han hadde hittil klart seg bra i det daglige og var i fullt arbeid. Han var ellers frisk uten tremor eller andre symptomer.

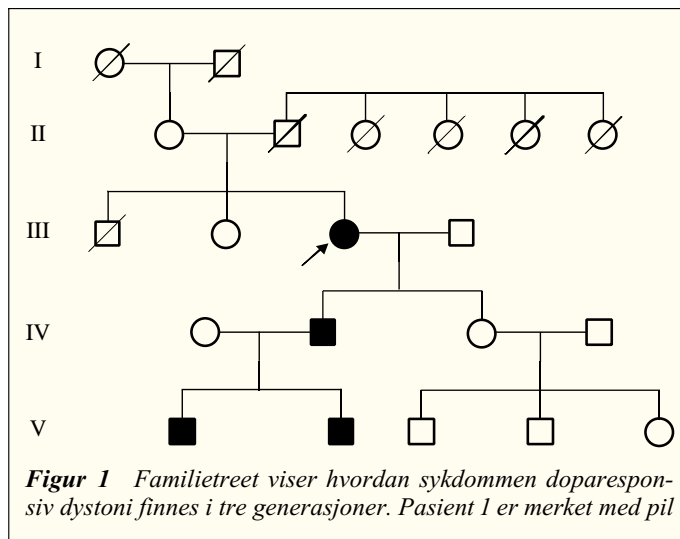
Ved undersøkelsen så han frisk ut. Han hadde nedsatt finmotorikk i begge hender, mest på venstre side. Under gange, spesielt ved tågang, var det en tendens til at venstre bein vred seg innover. Han hadde livligere reflekser i ankene enn i knærne, men plantarrefleksen var nedadvendt. Nevrologisk undersøkelse var ellers normal. Han ble også behandlet med l-dopa i samme dose som pasient 1, men hadde mindre umiddelbar effekt av medikamentet enn moren. Da han kom til kontroll etter seks måneder gav han uttrykk for at han var mindre trett og stiv i beina om kvelden, og han hadde ikke behov for hyppige hvilepauser under fysisk aktivitet.

**Pasient 3.** Gutt, født 1987, sønn av pasient 2, bror til pasient 4 og sønnesønn til pasient 1. Han ble født seks uker for tidlig, men utviklet seg normalt inntil han var åtte år gammel. Da begynte han å gå på tærne og ble fortere trett under fotballspilling. Beina hadde også en tendens til å krysse hverandre under gange. Han fikk økende problemer med gangen utover dagen, han gikk til skolen, men måtte fraktes hjem. Beina hadde tendens til å vri seg innover, spesielt på høyre side, og problemet ble så stort at han måtte bruke fotskinne bilateralt og rullestol over lengre avstander. Han har ikke hatt rykninger eller tremor, men ble klart verre om ettermiddagen.

Ved undersøkelsen så han frisk ut. Han hadde hyperlordose med generelt tynn muskulatur. Han hadde også tendens til å stå med venstre kne i flektert stilling, men hadde ingen kontraktur. De dype senere reflekser var livlige i armene og patologisk livlige i beina med clonus i ankene. Abdominalrefleksene var til stede og plantarrefleksene var nedadvendte. Det var nedsatt finmotorikk og tempo, spesielt i venstre bein og venstre arm. Kraftprestasjoner, tonus, hjerneneundersøkelse og koordinasjon var som normalt. Han fikk l-dopabehandling (Sinemet) 12,5/50, ½ tablett to ganger om dagen. Etter to dager kunne han gå i fem timer uten å bli særlig trett og uten å få vridning av beinet. Den tidligere tendensen han hadde til at beina krysset seg, forsvant.

**Pasient 4.** Gutt, født i 1991, bror av pasient 3, sønn til pasient 2 og sønnesønn til pasient 1. Foreldrene bemerket at han fikk problemer med høyre bein på samme måte som sin bror etter lang tids fysisk belastning, men i en mildere form, og han var ikke så plaget at han måtte bruke rullestol. Håndskriften ble også verre og verre, og det var klar forskjell mellom håndskrift fra første klasse og tre år senere.

Ved undersøkelsen så han frisk ut. De dype senere reflekserne var livlige, men ikke patologiske.



**Figur 1** Familietreet viser hvordan sykdommen doparesponsiv dystoni finnes i tre generasjoner. Pasient 1 er merket med pil

Tonus, kraftprestasjoner, hjerneneundersøkelse og koordinasjon var som normalt. Under lengre tids gange, spesielt på tærne, så man en tendens til at høyre fot vred seg innover.

Pasienten fikk l-dopa i samme dose som pasient 3, ble merkbart bedre i løpet av to dager og hadde samme effekt etter seks måneder.

### Diskusjon

I denne familien finner vi at tre generasjoner er rammet av de samme symptomene, men i forskjellig alvorlighetsgrad. Alle hadde symptomer i beina som hovedplage og debutsymptom. Pasient 1 utviklet også parkinsonliknende tremor og stivhet, mens pasient 2 og 4 hadde symptomer i form av stivhet i armene og skrivevansker. Symptomene begynte tidlig i barndommen hos alle (i alderen 6–8 år) og ble gradvis verre. Ved undersøkelsen fant man dystoni hos alle, men også pyramidebanefunn med hyperrefleksi, og hos pasient 1 også hulfot som tilleggsfunn. Diagnosen doparesponsiv dystoni ble stilt klinisk, og alle fikk l-dopabehandling med god eller meget god effekt.

Doparesponsiv dystoni er en sjelden, men viktig sykdom å gjenkjenne. Familien her viser det som regnes som de klassiske elementene, nemlig utfall som først og fremst rammer beina, gir gangforstyrrelser og blir verre utover dagen (diurnal variasjon, spesielt hos pasient 3). Symptomene mistolkes oftest som spastisitet, særlig når hyperrefleksi og hulfot finnes, og pasientene får diagnosen cerebral parese eller arvede spastisk paraparese. Dystoni gir et annet bilde: Pasientene får tendens til spissfot og vridning, vanligvis innadrotasjon i ankelen, og symptomene er ofte asymmetriske, fluktuerende og progredierende. Asymmetrien taler mot arvede spastisk paraparese, mens progredierende utfall og fluktusjon taler mot cerebral parese. Allikevel kan det være vanskelig å skille mellom doparesponsiv dystoni og arvede spastisk paraparese, og man anbefaler derfor forsøk med l-dopabehandling særlig hos pasienter med mulig arvede spastisk paraparese som er yngre enn 20 år.

Andre mulige differensialdiagnoser blir juvenil Parkinsons sykdom og idiopatisk torsjonsdystoni. Juvenil Parkinsons sykdom er en recessivt arvelig sykdom som gir parkinsonistiske trekk, særlig med rigiditet, bradykinesi og tremor. Pasienter med doparesponsiv dystoni klager over stivhet, men rigiditet er et sjeldent funn, spesielt hos yngre pasienter. Symptomer på parkinsonisme finnes hos eldre, ubehandlede pasienter med doparesponsiv dystoni, slik som hos pasient 1 i denne familien. Hos pasienter med juvenil Parkinsons sykdom gir l-dopabehandling også effekt (1). Men responsen er ofte mangelfull og i likhet med

pasienter som har idiopatisk Parkinsons sykdom, vil effekten av behandlingen avta, slik at dosen må økes kontinuerlig for å opprettholde virkningen. Pasienter med doparesponsiv dystoni trenger vanligvis ikke kontinuerlige doseøkninger, men dosen må økes når barna vokser, og voksne pasienter kan trenge justering inntil man finner riktig dose. Ved hjelp av PET vil man kunne påvise strukturell skade i basalgangliene hos pasienter med juvenil Parkinsons sykdom, mens dette vil være normalt hos pasienter med doparesponsiv dystoni (7, 8).

Idiopatisk torsjonsdystoni (dystonia musculorum deformans) er en sjelden tilstand som forekommer hyppig blant askenasi-jøder, men finnes også andre steder. Arvegangen er autosomt recessiv. Symptomene debuterer imidlertid senere enn ved doparesponsiv dystoni, og ved idiopatisk torsjonsdystoni utvikles etter hvert en alvorlig, generalisert dystoni som også omfatter aksial muskulatur og stemmen (1, 9). Disse pasientene har ingen effekt av l-dopabehandling.

Pasienter med doparesponsiv dystoni utvikler vanligvis ikke bivirkninger av l-dopabehandling, men voksne kan få rykninger (myoklonier). Om depresjon er en bivirkning eller en del av sykdommen, er ennå ikke klarlagt, men pasienter kan få depressive symptomer.

Genet for den vanligste formen av doparesponsiv dystoni ble funnet i 1993, da Nygaard og medarbeidere lokaliserte det til den lange armen på kromosom 14 (14q) (4). Ichinose og medarbeidere identifiserte så mutasjoner for GTP-cyklohydroksylase-1-genet (GCH1) på dette stedet, og samtidig redusert aktivitet i GCH1 hos affiserte pasienter (5). GCH1 er det første enzymet i biosyntesen av tetrahydrobiopterin (10), og tetrahydrobiopterin er igjen en essensiell kofaktor for tyrosinhydroksylase, tryptofanhydroksylase og fenylalaninhydroksylase. Tyrosinhydroksylase er et hastighetsregulerende enzym i dopaminsyntesen, og man antar at redusert mengde tetrahydrobiopterin fører til manglende dopaminsyntese i basalgangliene (11).

Kvinner rammes oftere av doparesponsiv dystoni enn menn (11), med ratio ca. 3 : 1, og det ble først estimert en samlet penetrans til 31% (11). Nå er det vist at penetransen hos kvinner er 87–100% og hos menn 38–55% (12, 13). Det er foreløpig uklart hvorfor kvinner rammes oftere enn menn (14).

Diagnosen doparesponsiv dystoni stilles på grunnlag av kliniske funn og effekt av L-dopabehandling. Ønsker man å få utført gen-test for doparesponsiv dystoni, må prøven per i dag sendes til laboratorier i Storbritannia eller USA.

### Konklusjon

Doparesponsiv dystoni er en uvanlig, men ikke sjelden sykdom. Den lar seg lett behandle. Diagnosen bør vurderes ved alle uklare tilstander med gangforstyrrelser, spesielt hos barn og unge.

### Litteratur

1. Segawa M, Ohmi K, Ito S, Aoyama M, Hayakawa H. Childhood basal ganglion disease with remarkable response to L-Dopa, «hereditary basal ganglian disease with marked diurnal fluctuation». *Therapy (Tokyo)* 1971; 24: 667–72.

2. Rajput AH, Gibb WR, Zhong XH, Shannak KS, Kish S, Chang LG et al. Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in a case. *Ann Neurol* 1994; 35: 396–402.

3. Nygaard T, Snow BJ, Fahn S, Calne DB. Dopa-responsive dystonia: clinical characteristics and definition. I: Segawa M, red. *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation*. Carnforth: Parthenon, 1993: 21–35.

4. Nygaard TG, Wilhelmsen KC, Risch NJ, Brown DL, Trugman JM, Gilliam TC et al. Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. *Nat Genet* 1993; 5: 386–91.

5. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutation in the GTP-hydroxylase I gene. *Nat Genet* 1994; 8: 236–42.

6. Lüdecke B, Dworniczak B, Bartholomé K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome. *Hum Genet* 1995; 95: 123–5.

7. Calne DB, Nygaard TG, Snow BJ. The distinction between early onset idiopathic parkinsonism (juvenile Parkinson disease) and dopa-responsive dystonia (hereditary progressive dystonia, Segawa dystonia). I: Segawa M, red. *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation*. Carnforth: Parthenon, 1993: 215–25.

8. Nygaard TG, Takashi H, Heiman GA, Snow BJ, Fahn S, Calne DB. Long term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1992; 32: 603–8.

9. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurology* 1976; 14: 215–23.

10. Nygaard TG, Wooten GF. Dopa responsive dystonia. Some pieces of the puzzle are still missing. *Neurology* 1998; 50: 853–5.

11. Nygaard TG, Trugman JM, de Yebenes JG, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: the spectrum of clinical manifestations in a large North American family. *Neurology* 1990; 40: 66–9.

12. Steinberger D, Weber Y, Korinthenberg R, Deuschl G, Benecke R, Martinius J et al. High penetrance and pronounced variation in expressivity and GCH1 mutations in five families with dopa responsive dystonia. *Ann Neurol* 1998; 43: 634–9.

13. Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM, Bird TD, Hunter A, Sadeh M et al. Gender related penetrance and de novo GTP-hydroxylase I gene mutations in dopa responsive dystonia. *Neurology* 1998; 50: 1015–20.

14. Furukawa Y, Kish SJ. Dopa responsive dystonia: recent advances and remaining issues to be addressed. *Mov Dis* 1999; 14: 709–15.

○

## Annonse