



## Dopa-reaktivna distonija

## Dopa-responsive dystonia

Gordana Đurić\*, Marina Svetel†, Eleonora Džoljić†, Vladimir Kostić†

\*Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije“, Beograd;  
Klinički centar Srbije, †Institut za neurologiju, Beograd

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Distonija predstavlja produženu nevoljnu kontrakciju koja dovodi do uvrtnja, repetitivnih pokreta ili zauzimanja abnormalnog položaja. Etiološki može se klasifikovati kao primarna i sekundarna distonija. Dopa-reaktivna distonija pripada grupi primarnih distonija. Cilj rada bio je otkrivanje prisustva mutacije u genu GCH-I u našoj populaciji kod bolesnika sa dopa-reaktivnim distoničkim diskinezijama i analiza kliničkih specifičnosti oboljelih. **Metode.** Iz grupe bolesnika sa distonijama različite distribucije izdvojena su četiri bolesnika kod kojih je klinička slika ukazivala na dijagnozu dopa-reaktivne distonije (DRD). Dva bolesnika imala su pozitivnu porodičnu anamnezu, a dva slučaja bila su sporadični. Genetička analiza izvršena je pomoću standardnog protokola koji je uključivao PCR amplifikaciju i sekvenciranje DNK po metodi Sengera sa korišćenjem autoradiografije. **Rezultati.** Kod bolesnika iz porodice DRD-1 otkrivena je nova, heterozigotna *point* mutacija 520G→A u 4-m egzonu gena GCH-I. Prvi simptomi bolesti počeli su u sedmoj godini života uvrtnjem levog stopala, progresivno su napredovali i doveli do razvoja ukočenosti u nogama, otežanog hoda koji se u večernjim satima pogoršavao, a uvođenje u terapiju levodope (500 mg) uslovlilo je „dramatičan“ efekat. Druga mutacija kod bolesnice iz porodice DRD-2 bila je homozigotna delecija u 1-m intronu gena GCH-I (IVS1-85delA). Nevoljno uvrtnje stopala, osećaj slabosti donjih ekstremiteta zbog čega je bolesnica padala bez gubitka svesti bile su kliničke manifestacije bolesti. Primena levodope u dozi od 300 mg dovela je do regresije simptoma bolesti. Heterozigotna delecija adenina u poziciji 209 u prvom ekzonu (209del A) identifikovana je kod bolesnika DRD-3 sa negativnom porodičnom anamnezom, kod koga se u 10. godini života prvo javilo uvrtnje stopala prema unutra, potom podrhtavanje leve i desne noge u miru; u daljem toku bolesti posle nekoliko godina javio se i tremor ruku, koji se pogoršavao u stresnim situacijama. Otac našag bolesnika bio je asimptomatski nosilac mutacije. Četvrta mutacija u genu GCH-I nađena je u I egzonu gena GCH-I, 208delA. Bolest je počela uvrtnjem levog stopala, sporo se razvijala, pri čemu je pogoršanje tegoba nastupalo u većim satima, a oko 30. godine kretanje je postalo teže sa pojačanim zamaranjem i bolovima u mišićima, a u 40. godini bolesnica je primetila da se i govor izmenio. Primena levodope u dozi od 300mg/dnevno učinila je da se bolesnica dobro oseća i samostalno kreće. **Zaključak.** U radu su prikazana četiri bolesnika sa genetskom potvrdom dijagnoze dopa-reaktivne distonije, pošto se radi o entitetu koji je veoma važan u diferencijalnoj dijagnostici ranih distonija (< 26 godina) i ranog parkinsonizma (< 40 godina). Postavljanje dijagnoze ove bolesti od velikog je značaja jer se bolest može izvanredno kontrolisati primenom relativno malih doza levodope u dugom vremenskom periodu.

### Ključne reči:

distonički poremećaji; dijagnoza; lečenje lekovima; levodopa; lečenje, ishod; dijagnoza, diferencijalna; mutacija.

### Abstract

**Background/Aim.** Dystonia is considered to be a prolonged involuntary contractions of the muscles leading to twisting, repetitive movements or irregular postures. Etiologically, it could be classified as primary and secondary dystonia. Dopa-responsive dystonia (DRD) belongs to a group of primary dystonia. The aim of this study was to detect the presence of gene GCH-I mutation in our population in patients with dopa-responsive dystonic dyskinesia and to analyse clinical specificity of the affected. **Methods.** Out of the group of patients with dystonia of different distribution four patients were separated whose clinical picture indicated the diagnosis of DRD. Two patients had a positive family anamnesis while the other two were sporadic. Genetic analysis was performed by the use of a standard protocol, which included PCR amplification and DNK sequencing according to the method of Senger and autoradiography. **Results.** In the patients from the family DRD-1 new heterozygote point mutation 520G→A in 4-m exon gene GCH-I was revealed. First symptoms of the disease showed in the age of seven by the torsion of the left foot, progressively advanced and got into the evolution of numbness in the legs, aggravated gait, tending to worsen in the evening, and the therapy with levodopa (500 mg) produced a dramatic effect. The second mutation in the female patient from the family DRD-2 was homozygote deletion in 1-m intron gene GCH-I (IVS1-85delA). Unwilling torsion of the foot, feeling of weakness in the lower extremities (that caused falling without loss of the consciousness) were clinical demonstrations of the disease. The application of levodopa (300 mg) caused regression of the symptoms of the disease. Heterozygote deletion of adenine in the position 209 in the first exon (209del A) was identified in the patient DRD-3 with negative family anamnesis, in who in the age of ten the torsion of the foot inside occurred for the first time following by trembling of both the left and right legs at rest; after a few years, tremor of hands also appeared, which became worse in stressful situations. The father of the patient was an asymptomatic bearer of mutation. The fourth mutation in gene GCH-I was found in I exon gene GCH-I, 208delA. The disease was started by torsion of the left foot, progressing easily, and worsening in the evenings, but at the age of 30, moving became harder, fatigue and pain in muscles, increased and at the age of 40 the patient recognised the change of speech. The application of levodopa (300 mg/daily) made the patient feel better and walk independently. **Conclusion.** The study presented four patients with genetic confirmation of the diagnosis of dopa-responsive dystonia. This entity is very significant in differential diagnostics of both early dystonia (< 26 years) and early parkinsonism (< 40 years) since it can be successfully managed by applying relatively low doses of levodopa over a long period of time.

### Key words:

dystonic disorders; diagnosis; drug therapy; levodopa; treatment outcome; diagnosis differential; mutation.

## Uvod

Distonija je produžena nevoljna kontrakcija koja dovodi do uvrtnja, repetitivnih pokreta ili zauzimanja abnormalnog položaja<sup>1</sup>. U etiološkom smislu ona može biti klasifikovana kao primarna distonija, koja ima distoniju kao jedinu kliničku manifestaciju bolesti, i kao sekundarna ili simptomatska. U grupi primarnih izdvajaju se distonija plus sindromi u kojima je distonija samo jedna od postojećih diskinezija (tj. nevoljnih pokreta). Upravo u ovu kategoriju spada dopa-reaktivna distonija (DRD).

Rani opisi ove bolesti potiču sa kraja pedesetih godina prošlog veka, kada su slične tegobe kod dva srodnika tada prikazane bolesnice pobudile sumnju na nasledljivost njene bolesti<sup>2</sup>. Kada je 1994. godine mutacija u genu za guanozin trifosfat hidrolazu-I (GCH-I) identifikovana kao glavni uzročnik DRD, sa zakašnjenjem od 49 godina mutacija je potvrđena *post mortem* i kod ove bolesnice<sup>3,4</sup>.

Segawa i sar.<sup>1</sup>, i pre otkrića odgovorne mutacije, ukazali su na različitost i karakteristične osobine ove distonije, a pre svega reaktivnost na levodopu, po čemu je bolest i dobila ime. Verovatno je da ova bolest čini oko 5–10% distonija detinjstva i adolescentnog perioda, mada studije o prevalenciji govore o jednom obolelom na dva miliona stanovnika<sup>6</sup>. U svakom slučaju, klinički je značajno pravilo da kod svih bolesnika sa ranim razvojem distonije (< 26 godina) treba *ex juvantibus* na početku lečenja napraviti probu sa primenom levodope.

Beogradu, izdvojena su četiri bolesnika kod kojih je klinička slika ukazivala na DRD. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze i uključivanje bolesnika u studiju bili su: početak u ranom detinjstvu, između 18 meseci i osam godina života; posturalna distonija češće na donjim ekstremitetima; dnevne fluktuacije tegoba; „dramatičan“ odgovor na levodopu; pretpostavljeno dominantno nasleđe sa nepotpunom penetracijom; odsustvo poznatog moždanog oštećenja (normalni rezultati dopunskih dijagnostičkih procedura: kompjuterizovane tomografije (KT), nuklearne magnetne rezonance (NMR) i elektroencefalografskog ispitivanja (EEG); normalno kognitivno funkcionisanje.

Članovi porodica bolesnika, takođe, ambulantno su ispitivani, kada su im posle detaljnih pregleda, a posle davanja informisanog pristanka, uzimani uzorci krvi.

Molekularnogenetička istraživanja obavljena su u DNK laboratoriji Neurogenetičkog odeljenja Državne ustanove Naučno-istraživačkog instituta neurologije Ruske akademije medicinskih nauka, u Odeljenju humane molekularne genetike Instituta molekularne genetike Ruske akademije nauka i u Genetskoj laboratoriji u Luebecku. U istraživanju je korišćen kompleks bazičnih molekularnogenetičkih metoda ispitivanja, kao što je ranije opisano<sup>8</sup>.

## Rezultati

Kod dva bolesnika (tabela 1) postojala je porodična anamneza za sličnu bolest u porodici, dok je kod ostala dva u pitanju bila sporadična bolest (slika 1).

Tabela 1

Kliničko-demografske karakteristike bolesnika sa dopa-reaktivnom distonijom (DRD)

Bolesnici (proband)	Porodična anamneza	Uzrast (god.)	Početak bolesti (god.)	Prvi simptom	Tremor ruku	Pojačani mišićni refleksi	Forma bolesti	Dnevne fluktuacije	Tip mutacije
DRD-1	+	44	7	distonija stopala	+	–	distonija + parkinsonizam	+	4 ekzon, tačkasta mutacija 520G→A
DRD-2	+	75	~2 decenije	distonija stopala	+	–	generalizovana distonija	–	I intron homozigotna delecija IVS1.85 delA
DRD-3	–	18	10	distonija stopala	+	–	distonija nogu	–	I ekzon 208delA
DRD-4	–	54	~2 decenije	distonija stopala	–	+	distonija nogu	+	I ekzon 208delA

Obično se DRD ispoljava klasičnim generalizovanim fenotipom sa početkom bolesti u prvoj deceniji života, razvojem distoničnih pokreta u nogama, poremećajem hoda, ali u nekim slučajevima bolest ima atipičnu kliničku sliku sa razvojem neobičnog hoda, spastične paraplegije, parkinsonizma ili fokalne distonije<sup>4,7</sup>.

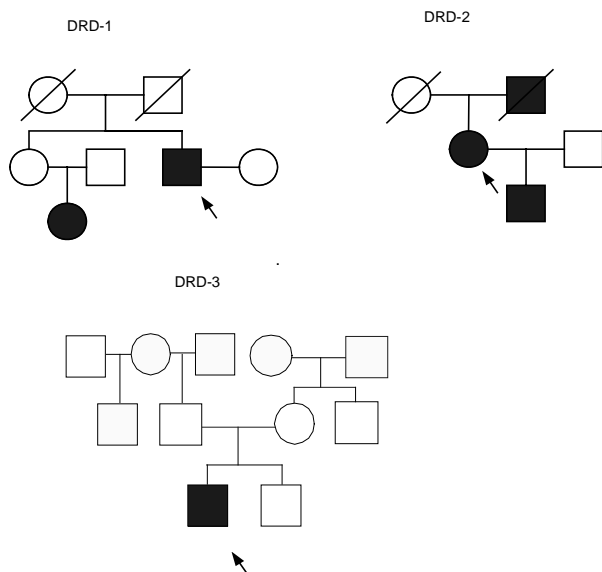
Cilj našeg rada bio je otkrivanje prisustva mutacije u genu GCH-I u našoj populaciji kod bolesnika sa dopa-reaktivnim distoničkim diskinezijama i analiza kliničkih specifičnosti obolelih.

## Metode

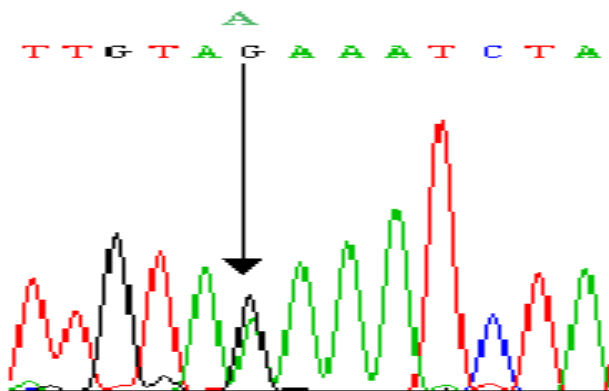
Iz grupe bolesnika sa distonijama različite distribucije koji su lečeni u Odeljenju za poremećaje pokreta i degenerativne bolesti CNS Instituta za neurologiju Kliničkog centra Srbije u

*Porodica DRD1.* Kod probanda prvi simptomi počeli su u sedmoj godini života uvrtnjem levog stopala, zamorom, osećajem ukočenosti u nogama, naročito posle dužeg hoda, te podrhtavanjem ruku. Bolest je imala fluktuirajući karakter sa lakšim simptomima u jutarnjim satima uz brzo napredovanje, što je uslovalo da se bolesnik u 15. godini života mogao kretati samo uz tuđu pomoć. Primena antiholinergika (biperidin, 6–10 mg dnevno) dovela je do značajnog poboljšanja, a povoljan efekat terapije održavao se nekoliko godina. Usledilo je značajno pogoršanje tremora ruku koji se javljao u paroksizmima, a uvrtnje, nevoljni pokreti u stopalima i ukočenost u nogama otežavali su hod koji je postao nespretn i usporen. Uvođenje levodope u terapiju (500 mg dnevno) uslovalo je „dramatičan“ efekat, koji se održava i sada, posle više godina, bez komplikacija. Genetičkom analizom uzoraka DNK kod bolesnika otkri-

vena je nova, heterozigotna tačkasta mutacija 520G→A u četvrtom egzonu gena GCH-I (slika 2).



Sl. 1 – Geneološka analiza ispitivanih porodica



Sl. 2 – Mutacija 520G→A u 4-m ekzonu gena GCH-I (u heterozigotnom stanju)

Kod drugog bolesnika iz ove porodice bolest je počela, takođe, u prvoj deceniji života generalizovanom distonijom i poboljšanjem simptoma bolesti u jutarnjim satima ili u toku dana posle spavanja, a lečenje malim dozama levodope (400 mg dnevno) dovelo je do potpune regresije bolesti.

**Porodica DRD2.** Prvi simptom bolesti kod bolesnika bio je nevoljno uvrtnanje stopala koje je počelo u ranom detinjstvu. Posle porođaja uvrtnanje stopala se pogoršalo, hod je postao otežan, a u 50. godini života javilo se i podrhtavanje ruku, nespretnost i otežan hod, kao i česti padovi bez gubitka svesti, ali sa povređivanjem. Primenom levodope (300 mg dnevno) distonični pokreti značajno su smanjeni, hod poboljšao, a padova nije bilo.

Kod još jednog člana porodice postojao je blagi poremećaj hoda sa sporom progresijom od detinjstva.

Homozigotna delecija u prvom intronu gena GCH-I (IVS1-85delA) otkrivena je kod probanda.

**Porodica DRD3.** Treća otkrivena mutacija u našem istraživanju bila je heterozigotna delecija adenina u poziciji

209 u prvom egzonu (209del A) gena GCH-I; identifikovana je kod bolesnika sa naizgled negativnom porodičnom anamnezom. Bolesnik je imao uobičajen psihomotorni razvoj, a u 10. godini života prvo se javilo uvrtnanje stopala pri hodu prema unutra, koje je vremenom postalo učestalo, potom podrhtavanje leve, a potom i desne noge u miru. U daljem toku bolesti, posle nekoliko godina, javio se i tremor ruku, prvo leve, a onda i desne, koji se pogoršavao u stresnim situacijama. Dobar odgovor na levodopu uočen je odmah po uvođenju leka. Otac našag bolesnika bio je asimptomatski nosilac mutacije.

**Porodica DRD4.** Četvrta mutacija u genu GCH-I nađena je u I egzonu gena GCH-I, 208delA (delecija adenina u poziciji 208), kod naizgled sporadične bolesnice (slika 3). Prve tegobe počele su, u srednjoškolskom uzrastu, uvrtnanjem levog stopala pri hodu, a pogoršavale su se u popodnevnom i večernjim satima. Bolest je imala sporo progresivan tok. Oko 30. godine kretanje je postalo teže sa pojačanim zamaranjem i bolovima u mišićima, a u 40. godini bolesnica je primetila da se i govor izmenio. Poslednjih 10 godina kretanje je postalo moguće samo uz pomagalo, a tri godine pre prve hospitalizacije u Institutu za neurologiju nije mogla da samostalno obavlja svakodnevne aktivnosti i zavisila je od tuđe pomoći. Postavljena je dijagnoza DRD i uvedena je levodopa u dozi od 300 mg/dnevno, od kada se bolesnica dobro oseća i samostalno kreće.

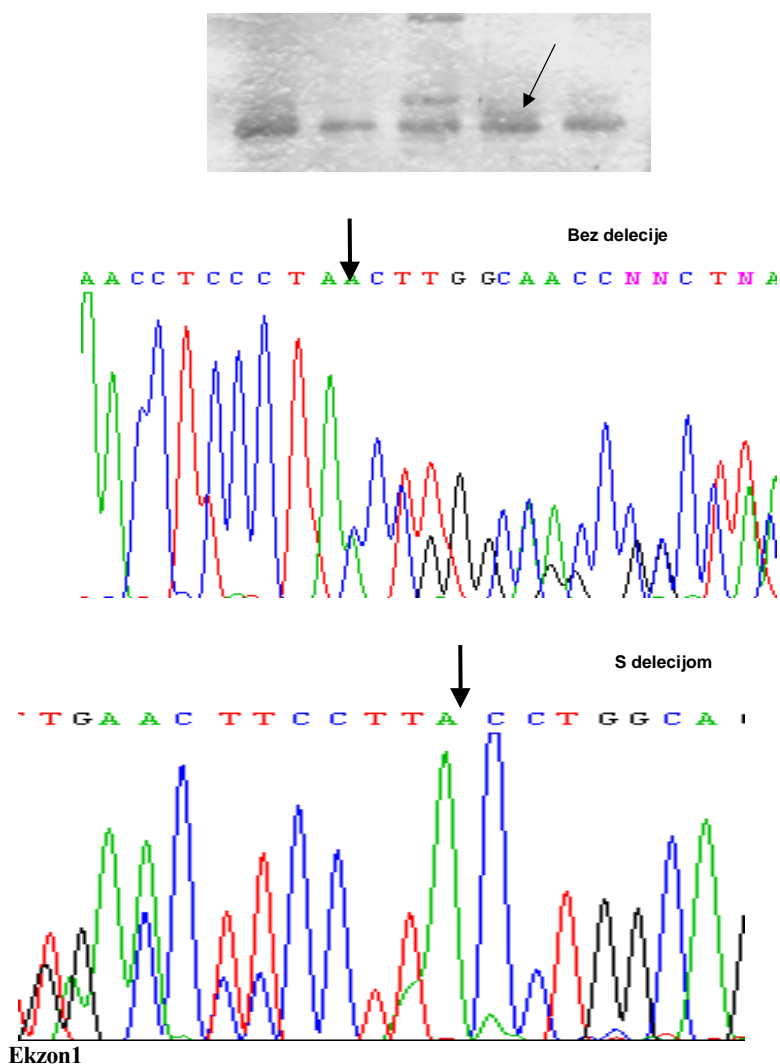
## Diskusija

Analizom DNK kod naših bolesnika sa kliničkom slikom DRD otkrivene su četiri mutacije u genu GCH-I. Dva bolesnika imala su pozitivnu porodičnu anamnezu za ovo oboljenje, a kod dva bolesnika bolest je imala sporadičan karakter (slika 1).

U porodici DRD-1 i DRD-2 kliničkogenetička analiza ukazala je na jasan autosomnodominantni tip nasleđa, pri čemu u porodici DRD-1, oboljenje nije prisutno kod majke bolesnice, čiji je rođeni brat imao istu kliničku sliku, što bi govorilo o nepotpunoj penetrantnosti mutiranog gena (slika 1). Nepotpuna penetrantnost mutantnog gena GCH-I opisana je kod više porodica sa DRD različite etničke pripadnosti<sup>9</sup>. Opisana mutacija u genu GCH-I češća je kod žena<sup>10</sup>.

Gotovo svi bolesnici sa mutacijom u genu GCH-I imali su početak bolesti u prvoj deceniji života (3/4), a prema podacima iz literature ona se može razviti još intrauterino<sup>11</sup>.

Kod svih naših bolesnika prve distoničke smetnje nastale su u nogama, kako se to uobičajeno i uočava, mada se izuzetno retko prvi simptomi mogu ispoljiti u rukama<sup>12</sup>. Samo jedan bolesnik iz naše grupe imao je znake parkinsonizma. Kod nekih članova porodica obolelih od DRD parkinsonizam može biti i jedina manifestacija bolesti, kada uobičajeno postoji rigiditet (nekada kao monosimptom), bradi- i hipokineza, posturalni tremor, posturalna nestabilnost i tremor u miru<sup>13,14</sup>. Zbog toga, nije lako napraviti diferencijalnu dijagnozu prema juvenilnom parkinsonizmu<sup>15</sup>. Piramidni znaci, međutim, kod DRD za razliku od juvenilnog parkinsonizma, bar kada su u pitanju pojačani mišićni refleksi, odlikuju se povlačenjem pod dejstvom levodope, što je, možda, razlog



CGCTCCCGGCTCGGAGTGTGATCTAAGCAGGTTGCGTACCTTCCTCAGGT  
 GACTCCGGCCACAGCCATTGTCCGCGGCCACCGGCGGAGTTTAGCCGCA  
 GACCTCGAAGCGCCCCGGGGTCTTCCCGAACGGCAGCGGCTGCGGCGGG  
 TCC

Korirajuća oblast ATGGAGAAGGGCCCTGTGCGGGCACCGGCGGAGAAGCCGCGGGG-  
 CGC-47

CAGGTGCAGCAATGGGTTCCCCGAGCGGGATCCGCCGCGGCCCGGGCCCAGCAGGC-  
 CGGCGGAGAAGCCCCGCGGCCCGAGGCCAAGAGCGCGCAGCCC-  
 CGGACGGCTGGAAGGGCGAGCGGCCCGCAGCGAGGAGGATAACGAGCT-197

#### 208delA

GAACCTCCCTAACCTGGCAGCCGCCTACTCGTCCATCCTGAGCTCGCTGG  
 GCGAGAACCCCAAGCGCAAGGGCTGCTCAAGACGCCCTGGAGGGCGGCC-297

Sl. 3 – DRD-4– DRD – mutacija ekzon 1 208delA

da ovom simptomu nije posvećena velika pažnja u slučajevima DRD<sup>15, 16</sup>. U kojoj meri nije lako napraviti razliku između ove dve bolesti, pokazuje i činjenica da je u jednom broju klinički tipičnih ispoljavanja sa DRD potvrđeno prisustvo parkin mutacije, karakteristične za autosomno recesivni parkinsonizam ranog početka<sup>17</sup>.

Gen za DRD identifikovan je na hromozomu 14 i kodiran je za guanozin-trifosfat-ciklohidrolazu I (GCH-I)<sup>3</sup>, koja je veoma značajna u metabolizmu dopamina. Ovaj enzim je prvi i ograničavajući u sintezi tetrahidrobiopterina, koji je sa svoje strane esencijalni kofaktor aminokiselinskih hidrolaza, kakve su tirozin-hidroksilaza i triptofan-hidroksilaza.

Nedovoljna količina tetrahidrobiopterina ima udela u smanjenoj aktivnosti tirozin-hidroksilaze u proizvodnji levodope, a potom i dopamina<sup>18</sup>. Kao potvrda patogenetskog značaja mutacije u ovom genu govori značajno sniženje nivoa aktivnosti enzima GCH-I (< 20% od početnog nivoa) kod bolesnika sa DRD<sup>3</sup>.

Dva naša bolesnika imala su diurnalne fluktuacije motornih simptoma. I pored toga što je u ranijoj definiciji bolesti, jedna od njenih odrednica bila dnevna fluktuacija simptoma (bolje u jutarnjim, gore u večernjim satima) ne treba zaboraviti da se ona javlja kod oko 75% obolelih uz široke varijacije<sup>6,12</sup>. Osim toga, dnevne fluktuacije nisu ekskluzivni simptom obolelih od DRD<sup>5</sup>. Naime, bolesnici sa juvenilnim parkinsonizmom, takođe, u većini slučajeva imaju varijacije izraženosti simptoma, što se viđa i u manjem broju obolelih od idiopatske torzione distonije.

Kod većine naših bolesnika lečenje je započeto sa velikom latencijom koja se kretala u rasponu od nekoliko do maksimalno 40 godina. Zanimljivo je da klinički tok bolesti kod nelečenih slučajeva može postati izuzetno ozbiljan, praćen pojavom nesamostalnosti, pa čak i vezanosti za postelju, kao što je bio slučaj kod dva naša bolesnika<sup>14</sup>. Smatra se da bolest kod preko 75% obolelih, ako se ne leči, postaje generalizovana u svom toku, i to u relativno kratkom intervalu, mada je ovaj period nekada i duži (10 godina)<sup>12</sup>. Izgleda da postoji sklonost ka ozbiljnijoj kliničkoj slici i bržoj generalizaciji kod žena, ali i kod onih osoba kod kojih je bolest ranije počela<sup>12</sup>.

Pojava bolesti u ranom detinjstvu sa distoničkim nevoljnim pokretima razlog je za često postavljanje pogrešne dijagnoze dečje cerebralne oduzetosti. Zbog toga, na ovu bolest treba misliti i ne zaboraviti da svaki neobjašnjeni poremećaj hoda u ranom detinjstvu mora da pobudi sumnju i na DRD<sup>11</sup>. Neretko, zbog nekada pojačanih mišićnih refleksa, prisustva strijatnog palca, za bolesnika se može misliti da ima dečju cerebralnu paralizu, a opisani su bolesnici sa višegodisnjim odlaganjem u započinjanju lečenja, upravo zbog postavljanja pogrešne dijagnoze<sup>4</sup>.

Neurološkim pregledom mogu biti zapaženi pojačani mišićni refleksi kod najviše 20% obolelih (najčešće bez znaka Babinskog), što je zapaženo kod jedne naše bolesnice. Tvrdi se da refleksi mogu biti normalizovani primenom levodope što je i bio slučaj kod naše bolesnice<sup>15,19</sup>. Normalno centralno vreme sprovođenja motornog korteksa pri elektromagnetnoj stimulaciji sugerise nepiramidnu prirodu ovog znaka<sup>20</sup>.

Kod nekih porodica klinička slika je različita kod njenih članova. Kod probanda u DRD3 porodici niko od članova porodice nije imao slične smetnje, ali genetička analiza pokazala je da je otac bolesnika asimptomatski nosilac mutacije, što govori u prilog nepotpune penetrantnosti mutiranog gena. Ako bi jedino prisustvo distonije bilo prihvaćeno kao znak postojanja bolesti kod srodnika, onda je penetrantnost DRD 31%, a ako uzmemo u obzir i članove porodice sa slikom moguće i verovatne distonije, ona raste na 42–62%. Ukoliko se kao izraz nasledene bolesti shvati parkinsonizam, onda vrednost penetrantnosti pada na 25%. Kada se, međutim, uzmu u obzir svi oblici moguće DRD (definitivna, verovatna

i moguća distonija, parkinsonizam), onda penetrantnost postaje gotovo kompletna<sup>13</sup>.

Primena preparata levodope praktično dovodi do potpune remisije bolesti. Kod bolesnika u porodici DRD1 početno je primenjena veća doza levodope od 500 mg dnevno, koja je potom smanjena na dozu od 100 mg dnevno, dok se kod drugih naših bolesnika raspon dnevne doze levodope kretao od 100–300 mg. Kao što i ime bolesti govori, osnovna terapijska strategija podrazumeva primenu levodope i preporučena je doza od 10 mg na kg telesne mase na dan<sup>15</sup>. Lek se mora primenjivati dovoljno dugo, a uobičajeno je da odrasla osoba mora uzimati prve četiri nedelje 400 mg levodope, a sledeće četiri nedelje po 600 mg<sup>4</sup>. Ipak, latencija između pojave prvih simptoma i započinjanja terapije u nekim studijama izuzetno je duga (10–30 godina), a opisan je i bolesnik kod koga je terapija otpočela 58 godina posle zapažanja prvih simptoma<sup>12</sup>. Na sreću, čak i kada se dijagnoza postavi ovako kasno i sa razvijenom slikom bolesti, efekat lečenja neće biti loš i neće zaostajati po uspešnosti za bolesnicima kod kojih je bolest dijagnostikovana na vreme<sup>11</sup>. Pozitivan efekat lečenja može se zapaziti nekoliko dana do nekoliko meseci od započinjanja terapije i, u principu je trajan<sup>12</sup>.

Ni kod jednog od naših bolesnika nisu primećeni neželjeni efekti primene leka. To je u skladu sa zapažanjem da se kod ovih bolesnika ni posle duže primene levodope ne razvijaju neželjena dejstva leka (diskinezije, fluktuacije terapijskog odgovora, psihoze), čak ni posle višedecenijske primene, što je različito od bolesnika sa Parkinsonovom bolešću, kod kojih je ova komplikacija gotovo pravilo<sup>6,12,21</sup>. Odsustvo neželjenih dejstava lečenja može biti objašnjeno postojanjem očuvanog mehanizma skladištenja dopamina u presinaptičkim dopaminergičkim završecima kod obolelih sa DRD<sup>6</sup>. Ipak i od ovog, nazovi pravila, postoje izuzeci. Kod izvesnog broja obolelih zapaženi su blagi horeički pokreti, ali su oni nestajali brzo posle smanjenja ili posle samo lakog povišenja dnevne doze levodope<sup>12</sup>.

Bolesnik iz porodice DRD-1, pre nego što je bio hospitalizovan u našoj ustanovi i pre nego što je postavljena dijagnoza DRD, u 15. godini života lečen je primenom antiholinergika, posledičnim delimičnim smanjenjem tegoba, što se održavalo više od 10 godina. To je u skladu sa sugestijom da se genetsko testiranje na DRD obavi kod slučajeva idiopatske torzione distonije koji su reagovali na antiholinergičku terapiju<sup>4</sup>.

### Zaključak

Dopa-reaktivna distonija jeste klinički entitet koji je veoma važan u diferencijalnoj dijagnozi ranih distonija (< 26 godina) i ranog parkinsonizma (< 40 godina). Ukoliko se prepozna, može izvanredno da se kontroliše primenom relativno malih doza levodope u dugom vremenskom periodu.

### Zahvalnica

Rad na ovom istraživanju finansiralo je Ministarstvo nauke Republike Srbije (projekat osnovnih istraživanja 145057).

## L I T E R A T U R A

1. *Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Hayanowa H.* Childhood basal ganglia disease with remarkable response to L-dopa, 'hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation. *Chirio (Tokyo)* 1971; 24: 667–72.
2. *Beck D.* Dystonia Musculorum Deformans with Another Case in the Same Family. *Proc R Soc med* 1947; 40(10): 551–2.
3. *Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al.* Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994; 8(3): 236–42.
4. *Bandmann O, Nygaard TG, Surtees R, Marsden CD, Wood NW, Harding AE.* Dopa-responsive dystonia in British patients: new mutations of the GTP-cyclohydrolase I gene and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1996; 5(3): 403–6.
5. *Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC.* Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 377–84.
6. *Nygaard TG, Snow BJ, Fabn S, Celue DB.* Dopa-responsive dystonia: clinical characteristics and definition. In: *Segawa M*, editors. *Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*. Publishing Lanes, MM: Parthenon group; 1993. p. 3–35.
7. *Steinberger D, Weber Y, Korinthenberg R, Deuschl G, Benecke R, Martinius J, et al.* High penetrance and pronounced variation in expressivity of GCH1 mutations in five families with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1998; 43(5): 634–9.
8. *Illarioshkin SN, Markova ED, Slominsky PA, Miklina NI, Popova SN, Limborska SA, et al.* The GTP cyclohydrolase I gene in Russian families with dopa-responsive dystonia. *Arch Neurol* 1998; 55(6): 789–92.
9. *Eldridge R.* The torsion dystonias: literature review and genetic and clinical studies. *Neurology* 1970; 20(11): 1–78.
10. *Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H.* Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215–33.
11. *Charles PD, Davis TL, Robertson D, Fenichel GM.* Dystonia and unique muscle features. A 23-year follow-up and correction of diagnosis in two brothers. *Arch Neurol* 1995; 52(8): 825–6.
12. *Nygaard TG, Marsden CD, Fabn S.* Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology* 1991; 41 (Pt 1): 174–81.
13. *Nygaard TG, Trugman JM, de Yebenes JG, Fabn S.* Dopa-responsive dystonia: the spectrum of clinical manifestations in a large North American family. *Neurology* 1990; 66: 66–9.
14. *Rajput AH, Gibb WR, Zhong XH, Shannak KS, Kish S, Chang LG, et al.* Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observation in a case. *Ann Neurol* 1994; 35(4): 396–402.
15. *Wang PJ, Ko YM, Young C, Hwu WL, Shen YZ.* Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (Segawa syndrome) in Taiwan. *Brain Dev; Brain* 1994; 16(2): 126–31.
16. *Fink JK, Barton N, Cohen W, Lovenberg W, Burns RS, Hallett M.* Dystonia with marked diurnal variation associated with bipterin deficiency. *Neurology* 1988; 38(5): 707–11.
17. *Tassin J, Dürr A, Bonnet AM, Gil R, Vidailhet M, Lücking CB, et al.* Levodopa-responsive dystonia. GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? *Brain* 2000; 123(Pt 6): 1112–21.
18. *Ozelius LJ, Breakefield XO.* Co-factor insufficiency in dystonia-parkinsonian syndrome. *Nat Genet* 1994; 8(3): 207–9.
19. *Nygaard TG.* Dopa-responsive dystonia: 20 years into the levodopa era. In: *Quinn NP, Jenner PG*, eds. *Disorders of movement: Clinical, pharmacological and physiological aspects*. London: Academic Press, 1989; 323–37.
20. *Müller K, Hömberg V, Lenard HG.* Motor control in childhood onset dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome). *Neuropediatrics* 1989; 20(4): 185–91.
21. *Poewe WH, Lees AJ, Stern GM.* Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 1986; 36(11): 1528–30.

Rad primljen 1. VIII 2008.