



ORIGINAL BREVE

## Distonía hereditaria sensible a L-dopa secundaria a déficit de GTP ciclohidrolasa 1

M.D. Teva Galán\*, V. Esteban Cantó, N. Picó Alfonso y J. Jover Cerdá

Servicio de Pediatría, Hospital General de Elda, Alicante, España

Recibido el 26 de septiembre de 2010; aceptado el 19 de enero de 2011

Disponible en Internet el 22 de marzo de 2011

### PALABRAS CLAVE

Distonía hereditaria;  
Distonía  
dopa-sensible;  
Síndrome de Segawa  
autosómico  
dominante

### KEYWORDS

Hereditary dystonia;  
Dopa-responsive  
dystonia;  
Autosomal dominant  
Segawa syndrome

**Resumen** La distonía sensible a L-dopa secundaria a déficit de GTP ciclohidrolasa 1 es una enfermedad con herencia autosómica dominante (AD) con penetrancia incompleta causada por mutaciones en el gen guanosina trifostato (GPT) ciclohidrolasa 1 (GTP-CH1). Se incluye dentro de los errores congénitos de los neurotransmisores, interviniendo en el metabolismo de la dopamina. Es la distonía con mejor respuesta al tratamiento con L-dopa. Presentamos el caso clínico de una niña de 7 años que inició un trastorno de la marcha causado por distonía del miembro inferior derecho, con empeoramiento a lo largo del día. Los estudios complementarios (laboratorio, neuroimagen) fueron normales. Se inició tratamiento de prueba con levodopa, con mejoría espectacular a dosis bajas.

Estudio metabólico en LCR: niveles muy disminuidos de neopterin. El diagnóstico se confirmó genéticamente al encontrarse una mutación en el gen GTP-CH1 (p.W96X, cambio nucleótido c. 287G>A). Después de un año de tratamiento con levodopa asociado a un inhibidor de descarboxilasa, existe resolución casi completa de síntomas sin efectos adversos.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### GTP cyclohydrolase 1-deficient dopa-responsive hereditary dystonia

**Abstract** GTP cyclohydrolase 1-deficient dopa-responsive dystonia is an autosomal dominant disorder caused by mutations in the guanosine triphosphate (GTP) cyclohydrolase 1 gene (GTP-CH1) with incomplete penetrance. This gene is involved in the synthesis of dopamine. It is the dystonia with clinically significant response to levodopa within the group of neurotransmitter inborn errors. We report a case of seven years old female. Her initial symptoms were gait difficulties caused by right foot dystonia with aggravation of symptoms toward the evening. The laboratory studies and neuroimaging were normal. A therapeutic trial with levodopa was started with a dramatic response to low doses. Concentrations of total neopterin (NP) in cerebrospinal

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lolateva@gmail.com (M.D. Teva Galán).

fluid (CSF) were reduced. Mutation analysis of the gene GCH1 confirmed the disease (p.W96X, nucleotide change c. 287G>A). After one year of levodopa therapy, we obtained maximum benefit with levodopa/decarboxylase inhibitor with absence of adverse effects.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La distonía se define como un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones involuntarias, con afectación postural persistente o intermitente que provoca movimientos o posturas anormales en distintas partes del cuerpo<sup>1</sup>.

Existen varias clasificaciones según la edad de aparición, la distribución anatómica y la etiología. Atendiendo a la causa, se clasifican en primarias (de causa fundamentalmente genética) o secundarias (a una lesión cerebral)<sup>2,3</sup>.

La prevalencia de la distonía dopa-sensible en Inglaterra y Japón ha sido estimada en 0,5 por millón, sin diferencias étnicas<sup>4</sup>.

En 1976, Segawa et al<sup>5</sup> describieron un tipo de distonía que se incluye dentro de las distonías dopa-sensibles (*dopa responsive dystonia* [DRD]) de causa genética en la que existía una fluctuación de los síntomas, que empeoraban al finalizar el día y mejoraban en reposo, con una respuesta espectacular con dosis bajas de L-dopa. Esta distonía está causada por una mutación del gen GTP-CH1 aproximadamente en el 60% de los casos<sup>4,6</sup>. Puede asociar parkinsonismo, rigidez y bradicinesia, presentes al inicio o durante el curso de la enfermedad.

La sintomatología inicial suele ser el trastorno de la marcha por la posición en equinvaro del pie, de inicio entre el año y 12 años de edad. Ocasionalmente, asocian temblor postural de la mano e hiperreflexia, con extensión distónica del dedo gordo del pie, que se interpreta erróneamente como un signo de Babinski. Se puede extender a otras zonas del cuerpo. La mayoría de estos niños se diagnostican inicialmente de parálisis cerebral<sup>7</sup>.

Existe respuesta marcada a levodopa con resolución completa o casi completa de los síntomas y ausencia, a dosis óptimas de la medicación, de los efectos adversos del tratamiento crónico con levodopa (fenómenos *on-off* y discinesias). La inteligencia es normal en ausencia de trastornos autonómicos, cerebelosos y sensoriales.

## Caso clínico

Niña de 7 años, acude a la consulta por trastorno de la marcha de un año de evolución, claudicación de la extremidad inferior derecha, caídas frecuentes y empeoramiento al final del día, con reagudización de la sintomatología en los últimos 3 meses, precisando un andador para deambulación autónoma. Antecedentes familiares y personales sin interés salvo una tía con trastorno de la marcha no filiada.

Se realizaron los siguientes exámenes complementarios: analítica general: hemograma, anticuerpos antinucleares, hormonas tiroideas, cobre, ceruloplasmina, alfa fetoproteína, gasometría capilar con lactato sin alteraciones; neuroimagen: RM medular y cerebral sin alteraciones;

exploración oftalmológica, normal; estudios electrofisiológicos: registro EMG/velocidad de conducción y potenciales evocados somatosensoriales sin alteraciones.

Estudios metabólicos: aminoácidos en suero, ácidos orgánicos y cobre en orina de 24 h sin alteraciones.

Se inicia tratamiento con levodopa asociada a carbidopa a dosis muy bajas (0,5 mg/kg/día), con mejoría importante en la marcha a las 24 h. Se retira el tratamiento para realizar estudio de pterinas y neurotransmisores en LCR, comprobándose empeoramiento clínico con rápida mejoría al reintroducirlo.

En el estudio metabólico realizado en LCR se detectan niveles muy disminuidos de neopterinina: 2 nmol/l (VN: 8-29 nmol/l) y ligeramente disminuidos de los neurotransmisores ácido homovanílico (HVA): 138 nmol/l (VN: 190-786 nmol/l) y ácido 5- hidroxindolacético (5-HIAA): 65 nmol/l (VN: 80-258 nmol/l), con niveles de 5-metiltetrahidrofolato normales: 63 nmol/l (VN: 47-90 nmol/l).

Estos datos sugieren una deficiencia de GTP-CH1 que se confirma genéticamente al encontrarse una mutación grave en heterocigosis (p. W96X, cambio nucleótido c.287G>A). Actualmente, recibe tratamiento con levodopa asociada a inhibidor de dopa decarboxilasa (dosis 5 mg/kg/día), sin observarse efectos secundarios, con desaparición casi completa de sintomatología.

## Discusión

La distonía dopa-sensible secundaria a déficit de GTP ciclohidrolasa 1, también denominada síndrome de Segawa autosómico dominante, constituye el 5% de las distonías idiopáticas primarias. Se trata de un trastorno esporádico o con herencia AD con penetrancia variable y predominio en mujeres.

La forma más frecuente es la causada por una mutación en el gen GTP-CH1, localizado en el brazo largo del cromosoma 14q 22.1-q 22.2<sup>8</sup>.

La penetrancia incompleta hace imposible predecir la evolución y el desarrollo de síntomas<sup>9,10</sup>.

El fenómeno de la anticipación ha sido sugerido en algunas familias y se investiga la posibilidad de que su exacerbación pueda deberse a causas virales<sup>11,12</sup>.

La enzima sintetizada por el gen GTP-CH1 cataliza el primer paso en la síntesis de la BH4, cofactor para la enzima tirosina hidroxilasa que interviene en la síntesis de L-dopa, precursor de dopamina. Su alteración parece producir una disminución de la capacidad de síntesis de dopamina o de su utilización, con alteración del funcionamiento del sistema nigroestriado dopaminérgico.

En cuanto a la clínica, existe variabilidad fenotípica dentro de la misma familia (pies equinos, diplejía o tetraplejía espástica-distónica infantil, escoliosis, tortícolis o parkinsonismo de comienzo en el adulto).

Los pacientes con esta enfermedad presentan una disminución de neopterinina y de biopterina en LCR que se utiliza para el diagnóstico<sup>13</sup>. La sobrecarga de fenilalanina también se puede aplicar como prueba diagnóstica, ya que existe un defecto subclínico en el metabolismo de la fenilalanina causado por déficit parcial de BH4 en el hígado<sup>14</sup>.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con las distonias de torsión, la enfermedad de Parkinson juvenil, la paraplejia hereditaria espástica, la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Hallevorden-Spatz, enfermedades metabólicas (lisosomales, acidurias orgánicas, homocistinuria), enfermedades adquiridas (hipoxia, kernicterus, ictus, tumores), distonias psicógenas, y otras deficiencias del metabolismo de los neurotransmisores que, aunque muy infrecuentes, son causas de DRD: déficit de tirosina hidroxilasa (en su forma leve con presentación tardía de herencia AR) y déficit de sepiapterina reductasa<sup>15-17</sup>.

El tratamiento con L-dopa y carbidopa a dosis bajas se debe instaurar lentamente (carbidopa-levodopa 25/100 mg) de una a tres veces al día para evitar efectos secundarios (sobre todo discinesias), obteniéndose beneficios motores inmediatos o a los pocos días<sup>10</sup>.

Como conclusión, ante un cuadro de distonía focal o generalizada de causa desconocida se debería realizar estudio de neurotransmisores en LCR, esencial para evitar el infradiagnóstico y las formas que no presentan mutaciones en el gen GTP-CH1.

El interés de realizar un diagnóstico precoz se debe tanto a la mejoría espectacular de la calidad de vida del paciente con el tratamiento, como a la posibilidad de realizar un consejo genético familiar.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la Prof. Magdalena Ugarte, del Departamento de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid.

## Bibliografía

1. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallet M, Mink JW. Task Force on Childhood Motor Disorders. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics*. 2003;111:e89-97.
2. Pascual-Pascual SI. Estudio y tratamiento de las distonias en la infancia. *Rev Neurol*. 2006;43 Suppl 1:S161-168.
3. Rodríguez-Constela I, Rodríguez- Regal A, Cebrián-Pérez EM. Distonias: epidemiología, etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2009;48 Suppl 1:S61-69.
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. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nombra Y, Imai M. Hereditary progressive distonia with marked diurnal fluctuation. En: Eldridge R, Fahn S, editors. *Dystonia Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1976. p. 215-33.
6. Mulas F. Distonia curable con tratamiento con L-dopa. *Rev Neurol*. 1999;28 Suppl 2:S195-196.
7. Jan MM. Misdiagnoses in children with dopa responsive distonia. *Pediatr Neurol*. 2004;31:298.
8. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive distonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase 1 gene. *Nat Genet*. 1994;8:236.
9. Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM, Bird TD, Hunter A, Sadeh M, et al. Gender related penetrance and de novo GTP cyclohydrolase I gene mutations in dopa responsive dystonia. *Neurology*. 1998;50:1015-20.
10. Furukawa Y (Updated 21 February 2002 [Last Updated 4 August 2009]). GTP cyclohydrolase 1 Deficient Dopa-Responsive Dystonia [consultado 12/01/2010]. En: *Gene Reviews at Gene Tests: Medical Genetics Information Resource* (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2010. Disponible en: <http://www.genetests.org>.
11. Segawa M. Hereditary progressive distonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev*. 2000;22 Suppl 1:S65-80.
12. Diepold K, Schutz B, Rostasy K, Wilken B, Hougaard P, Gütter F, et al. Levodopa- responsive infantile parkinsonismo due to novel mutation in the tyrosine hydroxylase gene an d exacerbation by viral infections. *Mov Disord*. 2005;20:764-7.
13. Ormazabal A, García Cazorla A, Pérez Dueñas B, Pineda M, Ruiz A, López Laso E, et al. Utilidad del líquido cefalorraquídeo para el estudio de las deficiencias del metabolismo de neurotransmisores y pterinas y del transporte de glucosa y folato a través de la barrera hematoencefálica. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:81-5.
14. Bandmann O, Goertz M, Zschocke J, Deuschl G, Jost W, Heftner H, et al. The phenylalanine loading test in the differential diagnosis of distonia. *Neurology*. 2003;60:700.
15. García-Cazorla A, Ormazabal A, Artuch R, Pérez-Dueñas B, López-Casas J, Fernández- Álvarez E, et al. Errores congénitos de los neurotransmisores en neuropediatría. *Rev Neurol*. 2005;41:99-108.
16. Grippo J, La Fuente A, Corral MS, Grippo T. Distonia Hereditaria sensible a levodopa. Síndrome de Segawa. *Rev Neurol*. 2002;341:933-6.
17. Steinberger D, Blau N, Goriunov D, Bitsch J, Zuker M, Hummel S, et al. Heterozygous mutation in 5'untranslated region of sepiapterin reductase gene (SPR) in a patient with dopa-responsive dystonia. *Neurogenetics*. 2004;5:187.