

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Vaikų judesių sutrikimai. Literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas (Segawa distonija).
Movement Disorders in Children. Literature Review and Case Study (Segawa Dystonia).

Monika Mačionytė VI kursas, 9 grupė

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas: asistentė Dr. Rūta Praninskienė

Vaikų ligų klinikos vadovas: Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2023-05-18

El. paštas: monikamacionyte1@gmail.com

TURINYS

1. SANTRAUKA	2
2. RAKTAŽODŽIAI	2
3. SUMMARY	2
4. KEYWORDS	3
5. ĮVADAS	3
6. LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAI.....	4
7. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	4
8. LITERATŪROS APŽVALGA	9
8.1. VAIKŲ JUDESIŲ SUTRIKIMAI	9
8.2. DISTONIJA.....	10
8.3. SEGAWA DISTONIJA.....	11
8.3.1. PATOFIZIOLOGIJA	11
8.3.2. KLINIKINIS LIGOS PASIREIŠKIMAS	13
8.3.4. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA	17
8.3.5. GYDYMAS.....	18
9. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS.....	19
10. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	21
11. LITERATŪROS SĄRAŠAS	21
12. PRIEDAI	25

1. SANTRAUKA

Segawa distonija yra retas genetiškai paveldimas neurologinis judesių sutrikimas, paprastai pasireiškiantis vaikystėje ir kuriam būdingas simptomų svyravimas dienos bėgyje bei geras atsakas į medikamentinį gydymą levodopa/carbidopa medikamentais. Šią ligą lemia genų, kurie koduoja fermentus, atsakingus už dopamino arba tetrahydrobiopterino biosintezę, mutacijos. Autosominė dominantinė Segawa distonija yra siejama su guanozino trifosfato ciklohidrolazės I geno mutacija, o tuo tarpu recesyvinę ligos formą lemia tirozino hidroksilazės geno mutacija. Segawa distonijos simptomai priklauso nuo ligą sukėlusios mutacijos ir yra įvairūs, apima ne tik motorinę, bet ir kognityvinę bei psichiatrinę simptomatiką, bei su laiku progresuoja, todėl ankstyva ligos diagnozė yra apsunkinta, o laiku pradėtas gydymas yra svarbus ligos sukeltų simptomų valdymui ir šio sutrikimo paveiktų pacientų prognozės gerinimui. Nors ir Segawa distonija yra retas sutrikimas, medicinos personalo informavimas apie šią ligą ir geresnis jos supratimas gali padėti pagerinti diagnozavimo ir gydymo galimybes bei lemti geresnes šia liga sergančių pacientų išėitis. Siekiant su šia reta būkle supažindinti kuo platesnę auditoriją, darbe yra pateikiamas itin retas klinikinis atvejis. Aprašomas 8 metų amžiaus berniukas, kuriam pirmieji Segawa distonijos simptomai prasidėjo 15 mėnesių amžiuje eisenos sutrikimu, o 28 mėnesių amžiuje ir epizodine distonija. Negydoma liga dar labiau progresavo, o 4 metų 4 mėnesių amžiuje genetiškai patvirtinus Segawa distonijos diagnozę ir pradėjus gydymą mažomis levodopa/carbidopa medikamentų dozėmis buvo stebima simptomų regresija. Klinikinis atvejis atspindi ligos įvairialypę kliniką, diagnostikos bei diferencinės diagnostikos sunkumus bei teigiamą klinikinį atsaką į medikamentinį gydymą. Taip pat darbe yra apžvelgiama naujausia mokslinė literatūra ir aprašomi vaikų judesių sutrikimai, Segawa distonijos patofiziologija, klinikinis pasireiškimas, diagnostika, diferencinė diagnostika bei gydymo ypatumai.

2. RAKTAŽODŽIAI

Levodopa jautri distonija; autosominis dominantinis; autosominis recesyvinis; tetrahydrobiopterinas; tirozino hidroksilazė; simptomų svyravimas.

3. SUMMARY

Segawa Dystonia is a rare genetically inherited neurological movement disorder, usually presenting in childhood, characterised by fluctuating symptoms throughout the day and a good response to medical treatment with levodopa/carbidopa medications. It is caused by mutations in the genes that encode the enzymes responsible for dopamine or tetrahydrobiopterin biosynthesis. Autosomal Dominant Segawa Dystonia is associated with a mutation in the Guanosine Triphosphate Cyclohydrolase I gene, while the recessive form of the disease is caused by a mutation in the Tyrosine Hydroxylase gene. The symptoms of Segawa Dystonia vary depending on the mutation causing the disease, and include not only motor, but also cognitive and psychiatric symptomatology, and progress

over time, making early diagnosis difficult, and timely treatment is important to manage the symptoms and improve the prognosis of affected patients. Although Segawa Dystonia is a rare disorder, raising awareness and understanding of the disease among medical personnel can help to improve diagnosis and treatment options and lead to better outcomes for patients. In order to bring this rare condition to a wider audience a clinical case is presented. We describe an 8-year-old boy who presented with the first symptoms of Segawa Dystonia at 15 months of age with gait disturbance and episodic dystonia at 28 months of age. Untreated, the disease progressed further and regression of symptoms was observed at the age of 4 years 4 months after genetic confirmation of the diagnosis of Segawa's Dystonia and the initiation of low-dose levodopa/carbidopa treatment. The clinical case reflects the heterogeneous clinical presentation, the difficulties in diagnosis and differential diagnosis and the positive clinical response to medical treatment. The paper also reviews the recent scientific literature and describes movement disorders in children, the pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis and treatment of Segawa Dystonia.

4. KEYWORDS

Dopa-responsive dystonia; autosomal dominant; autosomal recessive; tetrahydrobiopterin; tyrosine hydroxylase; diurnal fluctuations.

5. ĮVADAS

Judesių sutrikimai yra dažni pediatrijoje ir neretu atveju susiję su klinikiniais bei diagnostiniais sunkumais. Tobulėjant genetiniam ištyrimui, didėja su genetinėmis mutacijomis siejamų vaikų judesių susirgimų spektras, vis plačiau aprašomos retų genetinių mutacijų lemtos distonijos, iš kurių viena yra Segawa distonija (SD) (1,2). Levodopai jautri distonija (DRD), arba kitaip - SD, yra retas neurometabolinis autosominiu būdu paveldimas vaikų judesių sutrikimas, kurio paplitimas pasaulyje sudaro 0,5-1 atvejį milijonui gyventojų (3). DRD pirmą kartą aprašė Segawa ir kt. 1976 m., pranešdami apie japonų šeimą, kuriai pasireiškė progresuojanti distonija su dieniniais svyravimais bei geru atsaku į gydymą levodopa (4). 1994 m. buvo nustatyta, kad šios paveldimos progresuojančios distonijos priežastinis genas yra guanozino trifosfato (GTP) ciklohidrolazė 1 (GCH1), kuris koduoja fermentą, dalyvaujantį tetrahydrobiopterino (BH4) biosintezėje (5). Šio geno mutacijos yra perduodamos autosominiu dominantiniu (AD) būdu ir yra dažniausia SD etiologija. Vėliau buvo nustatyta, kad tirozino hidroksilazės (TH) trūkumas taip pat sukelia DRD būdingą simptomatiką, kurią lemia TH geno mutacija, paveldima autosominiu recesyviniu (AR) būdu (6). Pastaraisiais metais AR SD atvejų skaičius dažnėja (7). SD yra būdinga įvairialypė simptomatika, o klinikinė išraiška priklauso ne tik nuo ligą sukėlusio geno mutacijos, bet ir jų sunkumo individualiai kiekvienam pacientui, todėl būklės diagnostika ir diferencinė diagnostika yra apsunkinta (8). Prie klaidingos ligos diagnozės prisideda ir būklės retumas populiacijoje, lemiantis ribotą medicininio

personalo informuotumą bei klinikinę praktiką (6). Kadangi SD yra su neurotransmiterių stoka siejamas sutrikimas ir dažnu atveju lengvai išgydoma mažomis levodopa/carbidopa dozėmis, labai svarbi nuodugni savalaikė ligos diagnostika, lemianti ankstyvą gydymo pradžią ir gerus ilgalaikius ligos rezultatus (9). Šiame darbe yra apžvelgiami vaikų judesių sutrikimai, SD patofiziologija, klinikinis ligos pasireiškimas, diagnostika ir gydymo ypatumai bei pateikiamas klinikinis atvejis.

6. LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAI

Mokslinės literatūros šaltinių paieškai pasirinkta publikacijų duomenų bazė PubMed (Medline) ir specializuota informacijos paieškos sistema Google Scholar. Pritaikyti filtrai: *5 years, English*, bet su keliomis išimtimis dėl itin reto klinikinio atvejo nulemto naujausios mokslinės literatūros trūkumo. Atlikta detali paieška naudojant šiuos reikšminius žodžius anglų kalba: *Dopa-Responsive Dystonia epidemiology or pathogenesis or symptoms or diagnostic or treatment, Segawa Dystonia epidemiology or pathogenesis or symptoms or diagnostic or treatment, Tyrosine Hydroxylase deficiency, TH gene mutation, atypical manifestation of Segawa Syndrome, tetrahydrobiopterin deficiencies, movement disorders in children, hyperkinetic movement disorders in children, classification of dystonia, chorea in children, tic disorders in children, stereotypic movement disorders, epilepsy classification or symptoms or diagnostic, Cerebral Palsy classification or symptoms or diagnostic*.

7. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Pacientas gimė išnešiotas iš pirmo nėštumo ir gimdymo. Gimimo ūgis - 50 cm, svoris – 3200 g. APGAR skalėje įvertintas 9-10 balais. Ankstyvoji stambiosios ir smulkiosios motorikos vaiko raida buvo savalaikė: sėdėti pradėjo nuo 6 mėn., vaikščioti - 12 mėn. pilna pėda, bet 15 mėn. amžiuje epizodiškai pradėjo stiebtis ant pirštų galų. 24 mėn. eisena sutriko – nepastoviai ėjo ant pirštų galų ir pakrypęs liemeniu į priekį. 28 mėn. susirgo virusine viršutinių kvėpavimo takų infekcija (ŪVRI) su karščiavimu iki 38 laipsnių, buvo gydytas klaritromicinu, po kurios eisena dar labiau pablogėjo - berniukas pradėjo vaikščioti tik ant pirštų galų, pradėjo drebėti rankos verkiant, negalėjo pats atsistoti, buvo nevalingas kojų raumenų susitraukimo epizodas, taip pat keletui minučių atsirado kreivakaklystė. Naktimis miegojo neramiai, prabudavo.

30 mėn. amžiaus berniukas buvo hospitalizuotas į VšĮ Vilniaus universiteto Santaros klinikų Vaikų neurologijos skyrių detalesniam ištyrimui dėl eisenos sutrikimo ir distonijos epizodo. Neurologinio ištyrimo metu, įvertinus centrinius bulbarinius nervus (CBN), pakitimų nebuvo nustatyta. Raumenų tonusas buvo kintantis, žemas su epizodiniu hipertonusu kojose distaliai, įvertintas 1/2 balais pagal Asworth. Achilo sausgyslių abipusės kontraktūros. Pacientas vaikščiojo savarankiškai ant pirštų galų, rekurvavo kelius, buvo stebima sutrikusi eisena ir pusiausvyra. Stovint

galėjo remtis ir pilna pėda. Sausgysliniai refleksai 2+, simetriški. Patologinių refleksų nebuvo išgauta. Meninginiai simptomai neigiami, kalba atitiko amžių (kalbėjo sakinukais). Smulkiosios motorikos sutrikimų nebuvo, dubens organų funkcijos kontrolė susiformavusi. Klinikinė eiga diferencijuota su autoimuniniu encefalitu (AIE) su judesių sutrikimu po persirgtos ŪVRI, Laimo liga (LL), Vilsono liga, neurometabolinėmis, nervų-raumenų ligomis, kitais organiniais sutrikimais galvos ir nugaros smegenų centrinėje nervų sistemoje, cerebriniu paralyžiumi. Bendras kraujo tyrimas (BKT) be uždegiminių pokyčių, laktatas normos ribose. AIE autoantikūnų – prieš N-metil-D-aspartato receptorius (anti-NMDAR), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolo propiono rūgšties 1 receptorius (anti-AMPA1), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolo propiono rūgšties 2 receptorius (anti-AMPA2), su kontaktiniu susijusį baltymą 2 (anti-CASPR2), leucinu turtingą glioma inaktyvuotą baltymą 1 (anti-LGI1), gama amino sviesto rūgšties B1/2 tipo receptorius (anti-GABAR B1/B2) - serume nerasta. Atliktas LL IgG ir IgM antikūnų prieš *Borellia spp* nustatymas imunofermentiniu metodu: IgG<1,0 (neigiamas), IgM 3,5 (ribinis). Pusiausvyroje kiekybiniame acilkarnitinų ir aminorūgščių tyrime sausame kraujyje nustatyta saikingai padidėjusi izoleucino (Ile), leucino (Leu), valino (Val) koncentracija kliniškai nereikšminga (gali būti dėl katabolinės organizmo būklės (hipoglikemijos metu, esant intraląstelinės gliukozės trūkumui), kraują tyrimui paėmus po valgio). Šlapimo organinių rūgščių tyrimas be pokyčių, būdingų paveldimosioms medžiagų apykaitos ligoms. Šakotų aminorūgščių katabolizmo sutrikimams būdingų metabolitų nėra. Pokyčių, būdingų paveldimosioms nervų ir raumenų ligoms, nenustatyta: biocheminiai kepenų rodikliai (asparagininė aminotransferazė (AST), alanininė aminotransferazė (ALT)), kreatinkinazė (CK) – normos ribose, elektroneuromiografija (ENMG) be pakitimų. Vilsono ligos diagnozė atmesta dėl normalios ceruloplazmino (CP) koncentracijos kraujo serume. Elektroencefalogramoje (EEG) epilepsinių pakitimų neregistruota. Galvos ir stuburo kaklinės, krūtininės ir juosmeninės dalies magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) organinių patologinių pakitimų nebuvo. Pacientas buvo konsultuotas genetiko. Įtarus ankstyvos pradžios generalizuotą (DYT1) distoniją, atlikta DYT1 geno sekoskaita. Ištyrus TOR1A geno 1, 2, 3, 4 ir 5 egzonus ir aplinkines sekas, patogeninių mutacijų, būdingų šiai ligai, nenustatyta. Išanalizavus klinikinius požymius, įtarta SD, todėl jos ekskliudavimui pradėta terapija levodopa/carbidopa preparatu p/os dozės didinimo schema: 3/0,7 mg po 1 x 4 k/d (2 d), po 2 x 4k/d (3d), po 3 x 4 k/d (1d). Gydytas tęstas ambulatoriškai.

32 mėn. amžiuje buvo nežymus eisenos pagerėjimas, kojos atrama pilnu padu, bet pacientas medikamentinį gydymą blogai toleravo ir jis buvo nutrauktas dar nepasiekus pakankamos gydymo dozės ir efekto. Toliau buvo taikomas tik reabilitacinis gydymas. Berniukas buvo pakartotinai konsultuotas genetiko. Atlikus vieno nukleotido polimorfizmo lyginamosios genomo hibridizacijos (VNP-LGH) tyrimą arr[GRCh37] (1-22)x2,(X,Y)x1, patogeninių kopijų skaičiaus pakitimų (KSP) nenustatyta.

36 mėn. amžiuje eisena buvo apsunkinta, esant sutrikusiai pusiausvyrai ir raumenų hipotonijai. Išliko vaikščiojimas ant pirštų galų ir palinkus į priekį, pradėjęs eiti sunkiai sustodavo, dažniau užkliūdavo ir nukrisdavo. Judesiai buvo mažos amplitudės, sukaustyti. Pacientas negalėjo pašokti, ėjimas ant kulnų dar labiau apsunkintas. Iš gulimos ir sėdimos padėties kėlėsi pasiremdamas rankomis. Buvo kaklo, galūnių ir liemens raumenų silpnumas, ryškesnis antroje dienos pusėje, persirgus infekcine liga, esant emocinei įtampai. Raumenų tonusas – ekstrapiramidinis galūnėse (dantračio fenomenas). Buvo rankų pirštų drebinimas ir plaštakų įsitempimas imant ar laikant daiktus. Smulkioji motorika buvo nepakankama. Kalbos ir pažinimo raida atitiko amžių. Tęsiamas genetinis ištyrimas ir reabilitacinis gydymas.

4 m. 4 mėn. amžiuje išliko eisenos sutrikimas, galūnių, liemens raumenų sustingimas. Kalba neaiški, epizodinis seilėtekis, apsunkintas kvėpavimas. Atlikti genetiniai tyrimai Vokietijoje, nustatytas sudėtinis heterozigotinis TH geno genotipas c.1409A>G (p.Asp472Gly); c.1162G>A (p.Gly388Arg). Atlikus tėvų tyrimus nustatyta, kad c.1409A>G (p.Asp472Gly) variantą pacientas paveldėjo iš savo motinos, o c.1162G>A (p.Gly388Arg) - iš tėvo. Šie patogeniniai variantai TH gene lemia AR būdu paveldimą SD. Genetiškai diagnozavus SD buvo pradėtas gydymas pagal schemą: levodopa 5mg/carbidopa 1,25mg, 1-5 dieną 1/2-1/2-0 (paros dozė 5 mg levodopos), 6-10 dieną 1-1/2-0 (paros dozė 7,5mg levodopos), 11-15 dieną 1-1-0 (paros dozė 10 mg levodopos), 16-20 dieną 1-1-1/2 (paros dozė 12,5 mg levodopos), 21-25 dieną 1-1-1 (paros dozė 15 mg levodopos).

4 metų 5 mėn. amžiuje buvo akivaizdus būklės gerėjimas taikyto gydymo fone dinamikoje, stambiosios ir smulkiosios motorikos judesiai laisvesni, kalba aiškesnė, nebuvo seilėtekio. Toliau tęsiamas medikamentinis gydymas, pacientas prižiūrimas vaikų neurologo ambulatoriškai.

5 metų ir 2 mėn. amžiuje neurologinės apžiūros metu CBN be pakitimų, raumenų tonusas normalus. Sausgyslių ir periosto refleksai 3+, simetriški. Koordinacijos mėginius atliko tiksliai. Eisena nesutrikusi. Buvo išlikęs smulkiosios motorikos deficitas. Dienos eigoje stambioji motorika nekito. Skaičiavo aiškiai, bandė skaityti. Važiavo paspirtuku ir dviračiu. Pacientas gydomas levodopa/carbidopa 35mg/8,75mg po 1 geriamą miltuką x 3 dienoje; 6 mg/kg levodopos.

8 metų amžiuje pacientas toliau konsultuojamas ir prižiūrimas gydytojo neurologo dėl SD gydymo, tęsiamas gydymas levodopa/carbidopa medikamentais 35mg/8,75mg po 1 geriamą miltuką x 3 dienoje, kuriuos toleruoja gerai. Motorinė būklė stabili, eisena laisva, koordinacija nesutrikusi, distonijos nesikartojo, dienos eigoje stambioji motorika nesikeičia (1 lentelė).

1 lentelė. Klinikinio atvejo ligos eiga ir diagnostikos bei gydymo ypatumai.

Amžius	Simptomai	Diferencinė diagnostika	Diagnostiniai tyrimai ir jų rezultatai	Gydymas
15 mėn.	Epizodinė eisena ant pirštų galų.	-	-	-
24 mėn.	Epizodinė eisena ant pirštų galų ir liemens palinkimas į priekį.	-	-	-
28 mėn.	Nuolatinė eisena ant pirštų galų ir liemens palinkimas į priekį; Rankų drebėjimas; Nevalingas kojų raumenų susitraukimo epizodas; Kreivakaklystė; Sutrikęs miegas.	-	-	-
30 mėn.	Sutrikusi eisena; Kintantis raumenų tonusas-ekstrapiramidinis galūnėse; Sutrikusi pusiausvyra.	AIE; LL; Vilsono liga; Epilepsija; Tūriniai galvos ir nugaros smegenų pokyčiai; CP; Paveldimos nervų ir raumenų ligos; Neurometabolinės ligos; DYT1 distonija.	BKT – n; ALT, AST – n; CP – n; laktatas – n; CK – n; anti-NMDAR, anti-AMPA1, anti-AMPA2, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABAR B1/B2 - nerasta; LL Ig M ir IgG antikūnai prieš <i>Borellia spp.</i> : IgG <1,0, IgM 3,5; Pusiausvybinis acilkarnitinų ir aminorūgščių tyrimas sausame kraujyje - saikingai padidėjusi Ile, Leu, Val koncentracija. Šlapimo organinių rūgščių tyrimas - be pakitimų. EKG – n; EEG – n; ENMG – n; galvos ir stuburo kaklinės, krūtininės ir juosmeninės dalies MRT – n; DYT1 geno sekoskaita - mutacijų nenustatyta.	Levodopa/Carbidopa (p/os dozės didinimo schema: 3/0,7 mg po 1 x 4 k/d (2 d), po 2 x 4k/d (3d), po 3 x 4 k/d (1d).
32 mėn.	Nežymus eisenos pagerėjimas, kojos atrama pilnu padu.	Genetinės paveldimos ligos.	VNP-LGH - patogeninių KSP nenustatyta.	Medikamentinis gydymas nutrauktas dėl blogo toleravimo,

				reabilitacinis gydymas.
36 mėn.	Sutrikusi eisena ir pusiausvyra dėl kintančio raumenų tonuso labiau ryškesnė antroje dienos pusėje, po ŪRVI, emocinio streso.	-		Reabilitacinis gydymas.
4 metai 4 mėn.	Neaiški tartis; Seilėtekis; Epizodiškai apsinkintas kvėpavimas viršutiniuose kvėpavimo takuose.	Genetinės paveldimos ligos.	Viso egzomo sekoskaita. Nustatytas sudėtinis heterozigotinis TH geno genotipas c.1409A>G (p.Asp472Gly); c.1162G>A (p.Gly388Arg).	Levodopa/Carbidopa 6 mg/kg levodopa.
4 metai 5 mėn.	Eisenos ir pusiausvyros sutrikimo nėra; Smulkiosios motorikos deficitas; Pažinimo ir kalbos raida pagal amžių.	-		Levodopa/Carbidopa 6 mg/kg levodopa.
5 metai 2 mėn.	Eisenos ir pusiausvyros sutrikimo nėra; Smulkiosios motorikos deficitas; Pažinimo ir kalbos raida pagal amžių.	-	-	Levodopa/Carbidopa 6 mg/kg levodopa.
8 metai	Eisenos ir pusiausvyros sutrikimo nėra; Motorinė būklė stabili.	-	-	Levodopa/Carbidopa 6 mg/kg levodopa.

AIE, autoimuninis encefalitas; LL, Laimo liga; CP, cerebrinis paralyžius; BKT, bendras kraujo tyrimas; ALT, alanininė aminotransferazė; AST, asparagininė aminotransferazė; CP, ceruloplazminas; CK, kreatinkinazė; anti - NMDAR, antikūnai prieš N-metil-D-aspartato receptorius; anti - AMPAR1, antikūnai prieš alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolo propiono rūgšties 1 receptorius; anti - AMPAR2, antikūnai prieš alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolo propiono rūgšties 2 receptorius; anti - CASPR2, antikūnai prieš su kontaktiniu susijusį baltymą 2; anti - LGI1, antikūnai prieš leucinu turtingą glioma inaktyvuotą baltymą 1; anti - GABAR B1/B2, antikūnai prieš gama amino sviesto rūgšties B1/2 tipo receptorių; Ile, izoleucitas; Leu, leucinas; Val, valinas; EKG, elektrokardiograma; EEG, elektroencefalograma; ENMG, elektroneuromiografija; MRT, magnetinio rezonanso tomografija; VNP-LGH, vieno nukleotido polimorfizmo lyginamoji genomo hibridizacija; KSP, kopijų skaičiaus pokyčiai; TH, tirozino hidroksilazė.

8. LITERATŪROS APŽVALGA

8.1. VAIKŲ JUDESIŲ SUTRIKIMAI

Vaikų judesių sutrikimai yra apibrėžiami kaip neurologiniai sindromai, susiję su sutrikusiu valingų judesių atlikimu, laikysenos sutrikimu, neįprastais nevalingais judesiais arba įprastai atrodančių judesių atlikimu netinkamu ar nenumatytu laiku, nėra susiję su raumenų silpnumu ar nenormaliu tonusu, tačiau gali būti lydimi silpnumo ar nenormalaus tonuso (2). Šie sutrikimai apima tiek gerybinius ir savaimę praeinančius susirgimus, tiek progresuojančius sutrikimus, susijusius su dideliu sergamumu ir mirtingumu, todėl judesių klasifikavimas yra vienas iš esminių veiksnių, užtikrinančių kryptingą ištyrimą bei tinkamą gydymą (10). Vaikų judesių sutrikimai fenomenologiškai pagal susitarimą yra klasifikuojami į dvi pagrindines kategorijas: hiperkinetinius judesių sutrikimus, kartais dar vadinamus diskinezijomis, bei hipokinetinius arba kitaip – akinetinius arba rigidinius sutrikimus. Hiperkinetiniai judesių sutrikimai sudaro didžiąją dalį vaikų judėjimo sutrikimų. Jiems būdingi nevalingi, pertekliniai judesiai arba nenormalus raumenų aktyvumas aktyvaus judesio metu. Aprašyti hiperkinetiniai fenotipai apima tikus, stereotipijas, chorėją, distoniją, miokloniją ir tremorą (11) (2 lentelė) (2,10,12–14).

2 lentelė. Hiperkinetiniai vaikų judesių sutrikimai.

Hiperkinetinis judesių sutrikimas	Apibūdinimas	Dažniausia pasireiškimo sritis	Dažniausia priežastis vaikų amžiuje
Tikai	Staigūs, greiti, pasikartojantys, neritmiški judesiai (motoriniai tikai) arba vokalizacija (vokaliniai arba foniniai tikai).	Akys, burna.	Tureto sindromas
Distonija	Nevalingi ilgalaikiai ar periodiniai raumenų susitraukimai, sukeltys sukimąsi ir pasikartojančius judesius, netaisyklingą laikyseną arba abu.	Galva, kaklas, veidas, liemuo, galūnės.	Diskinezinis cerebrinis paralyžius
Chorėja	Nevalinga, nenutrūkstama, atsitiktinė vieno ar daugiau atskirų nevalingų judesių ar judesių fragmentų seka.	Dažniausiai galūnės, gali pereiti iš vienos raumenų grupės į kitą bei apimti liemenį, kaklą, veidą, liežuvį.	Sydenhamo chorėja
Stereotipijos	Nevalingi, stereotipiški, koordinuoti, pasikartojantys, betiksliai nerefleksiniai judesiai, įprastai ritmiški.	Pirštai, rankos, galva arba apima visą kūną.	Fiziologinės arba antrinės, esant kitai patologijai (autizmo spektro sutrikimas, protinis atsilikimas)

Mioklonijos	Staigūs, trumpi trūktelejimai, kurie gali kartotis arba būti ritmiški.	Paprastai įtraukia labai mažus raumenis.	Fiziologinės, susijusios su miegu, fiziniu krūviu, nerimu.
Tremoras	Ritmiškas trūkčiojimas apie centrinį tašką ar padėtį, apimantis vieną ar daugiau kūno dalių.	Galva, plaštakos, rečiau galūnės, balsas.	Esencialinis tremoras

Hipokinetiniai judesių sutrikimai vaikų amžiuje pasitaiko retai. Pagrindinis šiai kategorijai priskiriamas sutrikimas yra parkinsonizmas, kuris kūdikystėje ar vaikystėje atsiranda dėl genetinių pakitimų ir yra itin retas, o suaugusiems pasireiškia kaip Parkinsono liga arba kaip viena iš antrinio parkinsonizmo formų (15).

8.2. DISTONIJA

Paskutinis distonijos apibrėžimas yra pasiūlytas Judesių sutrikimų draugijos ekspertų narių bendru sutarimu ir apima tris esminius aspektus: (i) distonija yra judesių sutrikimas, kuriam būdingi ilgalaikiai arba periodiniai raumenų susitraukimai, sukelti neįprastus ir dažnai pasikartojančius judesius, pozas arba ir viena, ir kita; (ii) distoniniai judesiai paprastai būna šabloniški, sukamieji ir gali būti drebantys; (iii) distoniją dažnai inicijuoja arba pablogina valingi veiksmai ir yra siejama su pertekliniu raumenų suaktyvėjimu (1). Šiuo metu distoniją siūloma klasifikuoti į dvi kryptis. Pirmoji kryptis apima klinikines sutrikimo charakteristikas, įskaitant ligos pasireiškimo amžių, pasiskirstymą kūne, laiko pobūdį ir kitus su distonija susijusius papildomus judesių sutrikimus ar neurologinius požymius. Antroji, etiologinė ašis, apima nervų sistemos patologiją ir paveldimumą (16).

Distonija gali pasireikšti bet kurioje kūno srityje. Paprastai pažeidžiama galvos ir kaklo sritis, gerklos, liemuo ir galūnės, atskirai arba derinyje. Vaikams, sergantiems židinine distonija, liga yra labiau linkusi progresuoti ir generalizuotis, lyginant su suaugusiųjų populiacija. Dėl šios priežastis, amžius, kada prasidėjo liga, yra svarbus ne tik nustatant ligos formą bei parenkant tinkamą gydymą, bet ir ligos prognozės įvertinimui (17). Distonija gali būti vienintelis ligos fenotipas arba pasireikšti kartu su kitais judesių sutrikimais. Remiantis tarptautine devyniolikos tretinio lygio pediatrijos judėjimo sutrikimų centrų retrospektyviniu tyrimu, genetinės distonijos dažniau pasireiškia ne kaip vienintelis ligos fenotipas, o kartu su kitomis hiperkinetinėmis būklėmis, tokiomis kaip chorėja, mioklonijos, tremoras, stereotipijos, taip pat hipokinetine būkle - parkinsonizmu (11).

Distonijos etiologijos klasifikavimas pirmiausia remiasi nervų sistemos patologija: su degeneracija ar struktūriniais pažeidimais arba nesant nervų sistemos pažeidimo požymių. Atsižvelgiant į distonijos heterogeniškumą ir platų spektrą, apimančią tiek degeneracines, tiek

nedegeneracines ligas, nėra vienodo anatominio distonijos aprašymo (17). Nors ir distonija yra siejama su bazinių ganglijų, ypač kiauto ir blyškiojo kūno, pažeidimu, dažnu atveju bazinių ganglijų pažeidimo nustatyti nepavyksta. Kita vertus, kitos smegenų sritys (smegenėlės, smegenų kamienas, sensorinė žievė) taip pat gali būti distonijos priežastimi (18). Remiantis atliktų neurovaizdinių tyrimų rezultatais, židininės distonijos atveju nustatyti pokyčiai, susiję su žievės storio ir pilkosios medžiagos tūrio skirtumais žievės regionuose, baziniuose ganglijuose, gumbure, hipokampe ir migdoliniame kūne (19).

Distonija taip pat gali būti skirstoma į paveldimą (įrodyta genetinė kilmė), įgytą (žinomos specifinės ne genetinės priežastys) arba idiopatinę (16). Dažniausia vaikų įgytos distonijos priežastis yra diskinetinis cerebrinis paralyžius. Kitos priežastys apima encefalitą, kraujagyslių, autoimunines, medžiagų apykaitos ir neurodegeneracines ligas (10). Tobulėjant genetiniam ištyrimui, mutacijų, siejamų su paveldimomis distonijomis, sąrašas vis ilgėja, tačiau dvi svarbiausios paveldimos vaikų distonijos rūšys yra su DYT1 mutacija susijusi distonija ir SD (2).

8.3. SEGAWA DISTONIJA

Remiantis Orphanet retų ligų klasifikacija, SD apima du subtipus: AD DRD, kurią sukelia GCH1 geno mutacijos, ir AR DRD, siejamą su TH geno mutacijomis, kuriai būdingas simptomų spektras nuo DRD iki progresuojančios kūdikių encefalopatijos (20,21). SD paplitimas bendroje populiacijoje yra maždaug 0,5-1 atvejis milijonui, dažniau pasireiškiant dominantinei ligos formai, o tai sudaro 5-10 % pirminių distonijų vaikystėje ir paauglystėje (3). Šie duomenys gali būti nepakankamai tikslūs dėl kai kuriems pacientams silpnai išreikštų ligos simptomų (22).

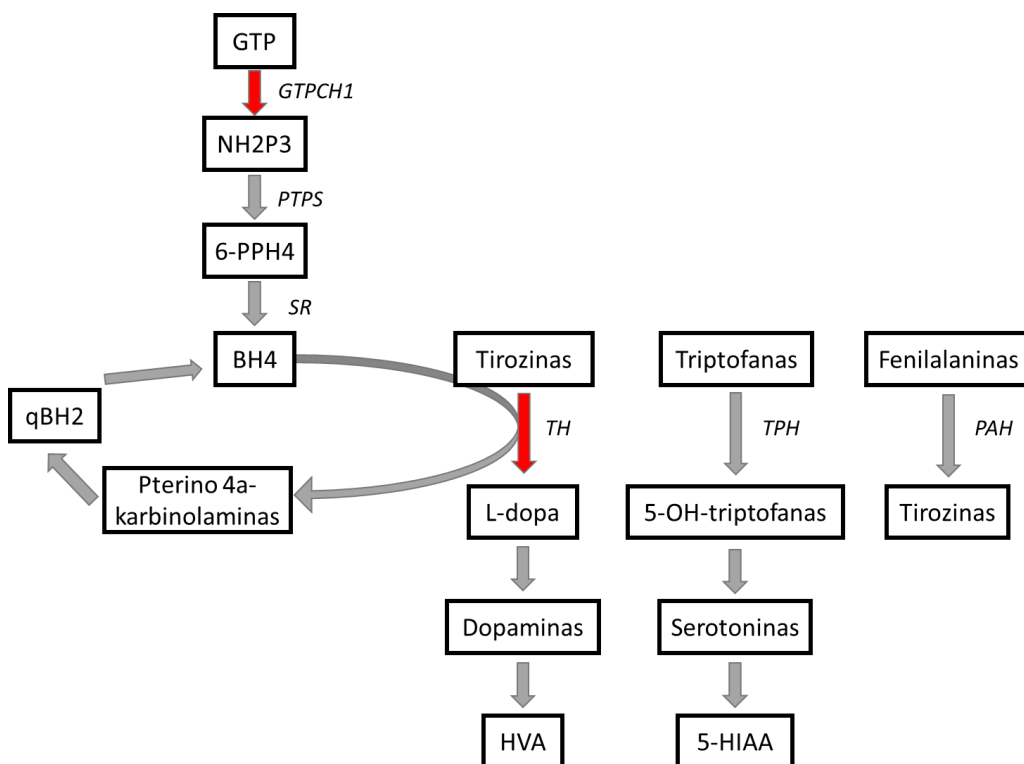
8.3.1. PATOFIZIOLOGIJA

Manoma, kad ligos patogenezėje pagrindinį vaidmenį atlieka genų, kurie koduoja fermentus, atsakingus už dopamino arba BH4 biosintezę, mutacijos (23). Daugumą šios ligos atvejų lemia GCH1 geno mutacija, kuri dažniausiai perduodama AD būdu, retais atvejais AR. TH geno mutacija funkciškai susijusi su GCH1 ir lemia AR sunkesnę SD formą (24).

GCH1 genas yra lokalizuotas 14q22.1-22.2 chromosomoje ir susideda iš 6 egzonų (5). Yra aptikti 295 GCH1 alelių variantai, siejami su AD SD forma (25). Aprašyti genetiniai pokyčiai apima delecijas, klaidingos reikšmės (angl. *missense*) mutacijas, rėmelio poslinkio mutacijas ir sukirpimo vietas (angl. *splice-site*) mutacijas, atspindinčias platų iki šiol literatūroje aprašytų mutacijų tipų spektrą (26). Šis genas koduoja GCH1 fermentą, katalizuojantį pirmąjį BH4 biosintezės etapą (jame GTP hidrolizuojamas į 7,8-dihidroneopteriną trifosfatą (H^2NP^3)). Įvykus mutacijai, dėl šio fermento trūkumo, sutrinka BH4 sintezė. BH4 savo ruožtu yra natūralus tirozino, triptofano ir fenilalanino hidroksilazės kofaktorius, todėl jo sumažėjimas sąlygoja nepakankamą aromatinių amino rūgščių

metabolizmą. Tai lemia katecholaminų (dopamino, noradrenalino, adrenalino) bei 5-hidroksitriptamino (5-HTP) ir jų metabolitų, įskaitant homovanilino rūgštį (HVA) ir 5-hidroksiindolaceto rūgštį (5-HIAA), trūkumą (5,27,28).

TH geno mutacija yra perduodama AR būdu ir yra reta SD priežastis, tačiau dėl geresnių genetinio ištyrimo galimybių, vis dažniau aprašomi ligos atvejai, siejami su TH geno mutacijomis, tokiomis kaip klaidingos reikšmės (angl. *missense*) mutacija, *nonsense* mutacija, kurios praplečia TH mutacijų spektrą (4). TH genas yra 11p15 chromosomoje ir sudarytas iš 14 egzonų (29). Šio geno koduojama TH katalizuoja L-tirozino virsmą į L-3,4-dihidroksifenilalaniną (levodopa), kuris naudojamas dopamino, noradrenalino ir adrenalino biosintezėje. Mutacijos TH gene gali pakeisti aminorūgštį arba nutraukti transliaciją, o tai turi reikšmingą poveikį TH tirpumui, aktyvumui, stabilumui ir kitiems aspektams, kurie gali turėti įtakos fermento funkcijai (4). Skirtingai nuo GCH1, TH geno mutacijos atveju sutrinka tik katecholaminų sintezės grandis, o 5-HTP išlieka nepažeista, lemianti normalią 5-HIAA koncentraciją (6) (1 paveikslas).



GTP, guanozin-5'-trifosfatas; NH2P3, dihidroneopterino trifosfatas; 6-PPH4, 6-piruvoil-tetrahydropterinas; BH4, tetrahydrobiopterinas; qBH2, chinonoidinis dihidrobiopterinas; L-dopa, l-3,4-dihidroksifenilalaninas; HVA, homovanilino rūgštis; 5-HIAA, 5-hidroksiindolaceto rūgštis; GTPCH1, guanozin-5'-trifosfato ciklohidrolazė I; PTPS, 6-piruvoil-tetrahydropterino fosfatazė; SR, sepiapterino reduktazė; TH, tirozino hidroksilazė; TPH, triptofano hidroksilazė; PAH, fenilalanino hidroksilazė.

1 paveikslas. Neurotransmiterių biosintezė. Modifikuota pagal Dong ir kt., 2020.

Dopaminas, noradrenalinas, adrenalinas ir serotoninas yra svarbūs neurotransmiteriai, dalyvaujantys reguliuojant judesių koordinaciją, elgesį, mokymąsi ir atmintį, miego ir budrumo ciklo reguliavimą, endokrininius procesus ir visceralinę funkciją (30). Dėl nenormalaus dopamino

metabolizmo, pacientų bazinių ganglijų dopaminerginiuose neuronuose trūksta dopamino, o tai lemia SD būdingą motorinę disfunkciją. Bendrieji dopamino trūkumo požymiai apima parkinsonizmą ir distoninius judesius, o serotoninerginiai požymiai pasireiškia miego sutrikimu, nuotaikos sutrikimu ir temperatūros nestabilumu (31). Noradrenalino bei adrenalino trūkumas gali būti siejamas su psichiatriniais ligos simptomais (28,30).

Kita vertus, kad tai yra su neurotransmiterių stoka siejamas sutrikimas, o ne neurodegeneracinė liga, gali būti nulemta neuropatologinių ir daugumos dopaminerginių vaizdinimo tyrimų trūkumas (32). Tyrime, kuriame devyniems tarpusavyje nesusijusiems DRD sergantiems pacientams buvo atlikta magnetinio rezonanso tomografija (MRT), vizualizuoti pilkosios ir baltosios smegenų žievės struktūriniai pokyčiai, kurie gali būti interpretuojami kaip pirminiai smegenų žievės pakitimai dėl GCH1 mutacijos arba kaip kompensacinių mechanizmų praradimas dėl ilgos ligos trukmės bei dopamino trūkumo (19).

8.3.2. KLINIKINIS LIGOS PASIREIŠKIMAS

SD visų pirma apibūdinama kaip motorinis sutrikimas. Nepaisant to, daugeliui pacientų būdingi kognityviniai ir psichiatriniai simptomai, be to, ligos klinikinis vaizdas dažnai skiriasi. Tai yra heterogeniška liga, jai būdingas platus simptomų spektras, o klinikinis ligos fenotipas priklauso nuo ligą sukėlusio geno mutacijos (8).

AD SD yra charakterizuojamas vaikystėje prasidėjusia progresuojančia distonija su simptomų svyravimais paros bėgyje, kai simptomai sunkesni vakare ir palengvėja ryte po miego, bei geru atsaku į gydymą mažomis levodopos dozėmis. Nors ir 94% šia liga sergančių pacientų yra būdingi paros svyravimai, yra aprašyti atipiniai atvejai, kai šis simptomas nėra išreikštas, o atsakas į gydymą levodopa yra nepakankamas (33). Dėl didesnio priežastinių genų skvarbumo tarp moterų, SD serga 2-4 kartus dažniau moterys nei vyrai, vyrams liga paprastai prasideda vėliau, fenotipas dažnai būna lengvesnis (22). Liga manifestuoja 5-6 metų amžiaus vaikams eisenos bei pusiausvyros sutrikimu, atsirandančiu dėl apatinių galūnių distonijos, kurios pagrindas yra rigidinis raumenų hipertonusas. Distonija be parkinsonizmo yra ryškiausias motorinis požymis ir pirminis simptomas daugumai pacientų (34). Dažniausiai pažeidžiama pėda arba koja, atsiranda pėdos fleksija ir inversija (*ekvinovarus* pėda). Taip pat ligai būdingas silpnumas apatinėse galūnėse, todėl sergantiems asmenims būdingi dažni kritimai. Deformacijos pėdų srityje gali lemti padidėjusią juosmens lordozę. Per pirmuosius du gyvenimo dešimtmečius distonija progresuoja į segmentinę arba generalizuotą, apimdama kitas galūnes ir liemenį, su dominavimu kojose (35). Kai kuriems pacientams liga prasideda rankų distonija, rankų posturaliniu tremoru arba bradikinezija (36). SD sergantiems būdingi greitai giliųjų sausgyslių refleksai kojose, spastiškumas, kulkšnies klonusas ir (arba) distoninis didžiojo kojos piršto ištiesimas (angl. *striatal toe*), tačiau pradėjus gydymą levodopa, hiperrefleksija

ir spastiškumas išnyksta. (37). Intelektu, smegenėlių, jutimo ir autonominiai sutrikimai dažniausiai nėra būdingi. (36). Su amžiumi simptomų svyravimo intensyvumas paros bėgyje mažėja, paprastai trečiąjį dešimtmetį svyravimai būna nepastebimi arba jų visai nelieka. (38). Psichiatriniai simptomai, tokie kaip depresija, nerimas, miego sutrikimas ir elgesio sutrikimai, yra reti ir pasireiškia iki 10 % pacientų. Kiti recesyvinėms formoms būdingi simptomai, tokie kaip hipotonija, protinio vystymosi sulėtėjimas, pažinimo sutrikimai, akių krizės ar epilepsija, AD SD sergantiems pacientams pasireiškia itin retai (31,34).

Tuo tarpu dėl patogeninių TH geno variantų gali išsivystyti AR SD, kuriai būdinga į DRD kūdikystėje. Skiriami du pagrindiniai su TH geno mutacijomis susiję fenotipai, remiantis skirtingais simptomais ir pasireiškimo amžiumi (7). A tipui yra būdinga lengvesnė ligos eiga ir yra charakterizuojamas hipokinetiniu-rigidiniu sindromu ir generalizuota distonija su dieniniais svyravimais. Daugumai pacientų liga pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais, dominuojant hipokinezijai, bradikinezijai ir rigidiškumui, o distonija su dieniniais svyravimais būna mažiau išreikšta. Pradiniai motoriniai simptomai paprastai būna simetriški ir gali apimti rankas ir kojas. Dėl ankstyvo ligos pasireiškimo, vaikai pradeda vaikščioti tik po gydymo levodopa preparatais (39). Lengvas, neprogresuojantis protinis atsilikimas gali būti nustatytas pacientams, kuriems motoriniai simptomai pasireiškia palyginti anksti, o pacientams, kuriems simptomai pasireiškia po pirmųjų gyvenimo metų, pažintinės funkcijos atrodo nepakitusios. Be hipokinetinio - rigidinio sindromo su distonija, kiti požymiai, tokie kaip tremoras, chorėja, akių krizės ir ptozė, taip pat elgesio ar autonominiai sutrikimai yra reti ir būna silpnai išreikšti arba visai nepasireiškia (37). Išskirtiniais atvejais psichomotorinė raida per pirmuosius 2-5 gyvenimo metus būna normali arba tik šiek tiek vėluoja ir progresuojantys motoriniai požymiai atsiranda vėliau. Ankstyvosiose stadijose paprastai pažeidžiama tik viena koja, tačiau ilgainiui pažeidžiamos abi kojos, taip pat rankos, liemu, veidas ir burnos bei ryklės raumenys. Pradiniai nusiskundimai apima nenormalią laikyseną ir sutrikusį vaikščiojimą arba dažnus kritimus tiems, kurie jau išmoko vaikščioti prieš pasireiškiant simptomams. Beveik visų A tipo THD sergančių pacientų gydymas levodopa duoda puikų atsaką (39). B tipas charakterizuojamas sunkia kompleksine encefalopatija, išryškėjančia perinataliniu arba ankstyvosios kūdikystės laikotarpiu (4). Liga prasideda kompleksiniu neurologiniu sutrikimu, kurį sudaro ryški hipotonija, hipokinezija ir bradikinezija su židininiais ar generalizuotais distonijos požymiais su tremoru, mioklonijomis, abipuse ptoze arba okulogirinėmis krizėmis. Simptomų svyravimai gali būti nedideli, tačiau paprastai jų nebūna. Sunki liga gali sukelti distonines krizes, kurios pasireiškia reguliariais 4-5 dienų intervalais (35). Taip pat sutrinka autonominės funkcijos, atsiranda seilėtekis, prakaitavimas, ar kūno temperatūros nestabilumas. Šiam tipui yra būdingas protinis atsilikimas. Lyginant su A tipu, galutinė prognozė yra blogesnė tiek motorinių, tiek kognityvinių funkcijų atžvilgiu, taip pat yra blogesnis atsakas į medikamentinį gydymą levodopa (27). Nors simptomų

klasifikavimas į du atskirus tipus gali padėti gydytojams siekti labiau individualizuotos priežiūros skirtingoms pacientų grupėms, skirtingi ligos klinikiniai požymiai ir TH mutacijos dažnai sutampa abiejose grupėse. Tuo remdamasi, Tarptautinė su neuromediatoriais susijusių sutrikimų registro darbo grupės atliko tyrimą su 44 TH trūkumą turinčiais pacientais ir priėmė išvadą, jog A/B tipo klasifikacija nėra pagrįsta bei pasiūlė visiškai atsisakyti šios klasifikacijos (40).

8.3.3. DIAGNOSTIKA

Atsižvelgiant į tai, kad SD yra su neurotransmiterių stoka siejamas sutrikimas ir dažnai yra lengvai išgydoma mažomis vaistų dozėmis, labai svarbi nuodugni savalaikė ligos diagnostika, kadangi ankstyvas gydymas gali pagerinti ilgalaikius ligos rezultatus (27).

Daugeliui pacientų pirmiausia atliekamas neigiamas tyrimų ciklas - smegenų MRT, EEG ir įprastiniai smegenų skysčio tyrimai (ląstelių, baltymų, gliukozės, aminorūgščių, laktato kiekybinis nustatymas), taip pat šlapimo ir kraujo metabolinis tyrimas. Atlikus pirminius tyrimus, vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems nepaaiškinta ankstyva distonija, dažniausiai rekomenduojamas gydymas levodopa kaip diagnostinio tyrimo dalis, kuris turėtų būti tęsiamas bent vieną mėnesį, stebint ligos eigą medikamentinio gydymo fone. Kadangi distonija ne visada yra pagrindinis šių pacientų simptomas, ne visada pasiekiamas greitas atsakas į gydymą. Rekomenduojama, kad pacientams, sergantiems okulogirinėmis krizėmis, židinine ar generalizuota distonija, parkinsonizmu ir encefalopatija, gydymas būtų tęsiamas mažiausiai 2-3 mėnesius, nes tikimasi, kad šioje grupėje gydymo atsako laikas bus ilgesnis (8). Pacientams, sergantiems AD ligos forma arba A tipo TH nepakankamumu, net ir po daugelio metų nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo iki medikamentinio gydymo pradžios, levodopa sukelia ilgalaikį atsaką be reikšmingo šalutinio poveikio, o tai yra svarbus šios ligos klinikinės diagnozės rodiklis. Kita vertus, pacientams, sergantiems B tipo TH trūkumu, atsakas į gydymą levodopa yra nulinis arba jį riboja netoleruojamas šalutinis poveikis, pvz., hiperkinezija ir dirglumas (7).

Kiekybinis pterinų, biogeninių monoaminų ir jų metabolitų (dažnai vadinamų tiesiog neurotransmiterinėmis medžiagomis) nustatymas cerebrospinaliniame skystyje (CSF) yra pagrindinė tyrimo dalis ir gali padėti diferencijuoti monoaminų neurotransmiterių sindromus tarpusavy (41). Pacientams, sergantiems AD SD, CSF paprastai nustatomas sumažėjęs bendras biopterino ir neopterino kiekis, dažniau pasitaikant izoliuotam neopterino sumažėjimui. Taip pat būdingas mažas HVA ir 5-HIAA bei BH4 kiekis. Priešingai nei esant GCH1 mutacijai, TH geno mutacijos atveju 5-HTP sintezė išlieka nepažeista, todėl 5-HIAA koncentracija išlieka normali (39). Taigi, HVA ir MPPH sumažėjimas ir normali 5-HIAA koncentracija CSF lemia mažą HVA/5-HIAA santykį, o tai gali būti skiriamasis su TH geno mutacija susijusios DRD požymis (6) (3 lentelė).

3 lentelė. Biocheminių markerių pokyčių palyginimas tarp skirtingų mutacijų. Modifikuota pagal Randby ir kt., 2018.

Biocheminiai markeriai CSF	GCH1 geno mutacija	TH geno mutacija
Neopterinas	↓	N
Biopterinas	↓	N
BH4	↓	N
HVA	↓	↓/↓↓
5-HIAA	N/↓	N
HVA/5-HIAA santykis	-	↓/↓↓

CSF, cerebrospinalinis skystis; BH4, tetrahidrobiopterinas; HVA, homovanilino rūgštis; 5-HIAA, 5-hidroksiindolaceto rūgštis; GCH1, guanozino trifosfato ciklohidrolazė 1; N, normali reikšmė; ↓, sumažėjimas.

Pacientams, kuriems kliniškai įtariama AD SD, kai nėra galimybės atlikti smegenų skysčio tyrimų ar molekulinį genetinį tyrimą, galima apsvarstyti galimybę atlikti pterinų tyrimą šlapime, kuriame, esant šiai patologijai, bus mažas biopterino ir neopterinio kiekis. Prolaktino matavimas tam tikrais atvejais gali būti naudingas kaip papildomas tyrimas, nes padidėjęs prolaktino kiekis gali būti dopamino trūkumo požymis dėl dopamino slopinamojo poveikio prolaktino sekrecijai praradimo, tačiau jo jautrumas ir specifiskumas yra nedideli. Serotonino matavimo vaidmuo diagnostikoje yra ribotas dėl mažo tirtų pacientų skaičiaus negalima daryti išvadų apie šio tyrimo diagnostinį tikslumą (31).

Vaizdiniai galvos smegenų tyrimai nerodo jokių specifinių galvos smegenų pakitimų, todėl ligos diagnozei smegenų vaizdinimas nėra būtinas. Visgi, galvos MRT paprastai atliekamas tiriant pacientą, sergantį judesių sutrikimais ir (arba) vėluojančiu neurologiniu vystymusi, siekiant atmesti kitas pagrindines ligas (31,41).

Biocheminė diagnozė nėra pakankama, o galutinė ligos diagnozė patvirtinama atlikus geno sekos analizę ir nustatius patogeninius variantus. AD SD atveju nustatoma AD GTP geno mutacija, TH – AR TH geno mutacija, kuri gali būti homozigotinė arba sudėtinė heterozigotinė (27,31,41). Yra stebima tendencija, kad laikas nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo iki diagnozės nustatymo sumažėjo nuo 13-16 metų iki 5 metų. To priežastys yra geresnės žinios ir informuotumas, pastangos sukurti standartizuotą diagnostikos algoritmą ir platesnis genetinį diagnostikos priemonių prieinamumas, kadangi genetiniame pacientų ištyrime vis dažniau taikomi tokie metodai kaip genų sekvenavimas, viso egzomo arba viso genomo sekoskaita (40).

8.3.4. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

SD sergantiems vaikams dėl plataus simptomų spektro dažniausiai klaidingai diagnozuojamas cerebrinis paralyžius (CP), rečiau epilepsija, vit B12 trūkumas, raumenų distrofija ar metabolinės ligos (42,43). Prie to prisideda ir ligos retumas, kuris lemia menką informuotumą apie ligą bei medicinos personalo klinikinę praktiką (6). Kadangi daugelis pacientų veiksmingai reaguoja į gydymą, vėluojant nustatyti diagnozę, prarandama galimybė veiksmingai gydyti simptomus ir gali būti atliekamos nereikalingos medikamentinės arba ortopedinės intervencijos. Dėl šios priežasties svarbu anksti nustatyti simptomų pasireiškimo etiologiją, o diferencijavimas su kitomis ligomis atlieka svarbų vaidmenį siekiant nustatyti teisingą ligos diagnozę (42–44).

Jauniems žmonėms lengva klaidingai diagnozuoti SD kaip spazminį dipleginį CP. Spastinė diplegija yra labiausiai paplitęs CP tipas, kuris sudaro 35 % CP atvejų ir išsivysto dėl nebrandžios oligodendroglijos pažeidimo nėštumo antrojo trimestro metu (45). Dėl abipusio periventrikulinio piramidinės sistemos pažeidimo kliniškai pasireiškia abipusis motorinės raidos sutrikimas su centrinio paralyžiaus simptomais, t.y. hipertonusu, hiperrefleksija, patologiniais refleksais, vyraujančiais kojose. Didžioji dalis tokių vaikų turi normalią kognityvinę funkciją (46). Prie šios diagnostinės klaidos gali prisidėti ankstyvas ligos pasireiškimas kūdikystėje, greiti apatinių galūnių sausgyslių refleksai, padidėjęs apatinių galūnių tonusas ir klaidingos striatinės plantarinės reakcijos (44). Palyginti su SD, cerebrinis paralyžius yra ne progresuojanti, o statinė liga, nereaguojanti į L-dopos vartojimą ir turinti būdingus neuropatologinius pokyčius smegenų vaizdinimo tyrimuose, t.y. periventrikulinę leukomaliaciją, kurių nestebima DRD atveju (43,46). Siekiant diferencijuoti šias ligas tarpusavy ir išvengti klaidingos diagnozės, išryškėjus distonijai rekomenduojama pradėti gydymą maža levodopos doze (43).

Kita būklė, svarbi SD diferencinėje diagnostikoje yra epilepsija. Epilepsija yra lėtinė neurologinė liga, kuriai daugiausia būdingi pasikartojantys epilepsijos priepuoliai, tiesiogiai atsirandantys dėl elektrinio aktyvumo pokyčių smegenyse (47). Epilepsija serga 1-2% žmonių visame pasaulyje (48). Epilepsija yra diagnozuojama, kai pasireiškia du ar daugiau neprovokuotų arba refleksinių priepuolių, tarp kurių yra didesnis nei 24 valandų intervalas, arba vienas neprovokuotas arba refleksinis priepuolis asmeniui, kuriam yra 60 proc. rizika, kad per ateinančius 10 metų jį ištiks dar vienas priepuolis, arba pakanka duomenų epilepsijos sindromo diagnozei (48,49). Dažniausios vaikų epilepsijos priežastys yra genetinės, perinatalinių traumų sukeltos traumos ir žievės raidos sutrikimai. Epilepsijos priepuolių klasifikacija remiasi: priepuolio pradžia, kuri gali būti židininė, generalizuota, nežinoma arba neklasifikuojama; ar priepuolio metu buvo sąmonės sutrikimas; ar židininis arba generalizuotas priepuolis turi motorinį komponentą (49). Vaikų epilepsija yra labai įvairi būklė dėl su amžiumi susijusių epilepsijos sindromų, todėl svarbu suprasti epilepsijos

diagnostikos kriterijus, klasifikaciją bei etiologiją. Geras šių veiksmų supratimas leidžia nustatyti tikslią epilepsijos diagnozę ir diferencijuoti būklę su kitais susirgimais (48). SD gali būti klaidingai diagnozuojama kaip epilepsija dėl epizodinės distonijos ir pakitusio elgesio. Kalbant apie diferencinę diagnostiką su epilepsija, žinoma, kad būdravimo ir miego EEG yra naudinga nustatant epilepsijos priepuolius dėl epilepsijai būdingų specifinių požymių, kurie sergant SD nepasitaiko (43).

8.3.5. GYDYMAS

Dėl ligai būdingo sumažėjusio dopamino prieinamumo CNS, SD gydymo pagrindas yra medikamentinis gydymas dopamino pirmtaku levodopa, kuris leidžia atkurti dopamino homeostazę (31). Siekiant padidinti levodopos stiprumą ir taip sumažinti dozę, reikalingą veiksmingam gydymui, pridedami dekarboksilazės inhibitoriai, tokie kaip carbidopa arba benserazidas, santykiu 4:1, kurie blokuoja periferinį levodopos dekarboksilinimą. Be to, dėl periferinės levodopos konversijos į dopaminą nebuvimo sumažėja absorbcija virškinamajame trakte, todėl virškinimo trakte nesusidaro dopamino perteklius ir sumažėja levodopos šalutinis poveikis, įskaitant viduriavimą, pykinimą ir (arba) vėmimą (50). Rekomenduojama pradinė levodopos dozė turėtų būti maža, 0,5-1 mg/kg per parą, paskirstyta keliomis paros dozėmis ir lėtai titruojama, atsižvelgiant į klinikinius simptomus, pridedant per kelias dienas ar savaites 1 mg/kg. Jei atsako nepastebima, bet diagnozė vis dar įtariama, dozę reikia palaipsniui didinti. Nepaisant rekomendacijų, dozavimas, gydymo režimas ir atsakas bei papildomo gydymo poreikis priklauso nuo pagrindinės etiologijos, ligos sunkumo ir nepageidaujamo poveikio, todėl vartojimo laikas ir dozė turi būti pritaikytas individualiai (8,43). Gydymas mažomis levodopos dozėmis (1-5 mg/kg per parą) kartu su DC inhibitoriais reikšmingai pagerina daugumą su liga susijusių simptomų (43). Į 2022 m. Tarptautinės Parkinsono ir judesių sutrikimų draugijos atliktą sistemine literatūros apžvalgą buvo įtraukti 488 pacientai, turintys AD GCH1 geno mutaciją ir 104 pacientai su AR TH geno mutacija. Iš 89% (436) pacientų su dominantine GCH1 geno mutacija, gavusių gydymą levodopa preparatu (vidutinė dozė 5,5 mg/kg per parą), 87% (379) pacientams buvo gautas teigiamas atsakas į gydymą. 8% (36) iš medikamentinį levodopa gydymą gavusių pacientų pranešė apie liekamuosius ligos simptomus, kurių dažniausias buvo išliekanti distonija. TH geno mutacijos grupėje net 98% (102) pacientai buvo gydomi levodopa (vidutinė dozė 5 mg/kg parai), 94% (96) buvo teigiamas atsakas į gydymą, 35% (36) pranešė apie liekamuosius reiškinius, kurių dažniausias buvo distonija. Nors ir gydymas levodopa daugumai pacientų pagerino su liga susijusius simptomus, kai kurie pacientai į gydymą nereagavo arba išliko liekamieji ligos simptomai, kurie buvo dažnesni AR SD pacientų grupėje. (34). Teigiamas gydymo levodopa poveikis siejamas su motorikos raidos, pažintinių funkcijų bei raumenų tonuso sutrikimo pagerėjimu. Šalutiniai šio gydymo reiškiniai motorikai daugiausia pasireiškia diskinezijomis ir motoriniais svyravimais su įjungimo/išjungimo fenomenu (angl. *on-off phenomenon*), pykinimu, retais atvejais būdinga atetozė (31,43,51).

Prognozė yra gera, kai pacientai gauna tinkamą ir ankstyvą gydymą. Teigiamas atsakas į gydymą atvirkščiai proporcingai koreliuoja su amžiumi gydymo pradžioje. Pagal atsaką į gydymą pacientus galima skirstyti į dvi grupes: vienai pacientų grupei dramatiškas atsakas į gydymą pasireiškia per 1-2 dienas, kitų atsakas yra lėtas ir ne toks palankus, ypač sergant ilgai besitęsiančia liga (51). TH geno mutaciją turintys pacientai, gerai reaguojantys į gydymą levodopa, paprastai priskiriami lengvos formos (A tipas) fenotipui. Priešingai, pacientai, kuriems gydymas levodopa nėra veiksmingas, serga sunkia arba labai sunkia THD (B tipas) forma. Pastarajai pacientų grupei priklausantiems asmenims levodopa vartojimą gali riboti netoleruojamos diskinezijos, net ir vartojant mažas dozes. Dėl šios priežasties rekomenduojama pradinė dozė yra mažesnė nei 0,5 mg/kg per parą ir skiriama keliomis dozėmis (42).

Siekiant geresnio medikamentinio gydymo atsako, levodopa gali būti vartojama derinyje su kitais preparatais: amantadinas gali palengvinti levodopos sukeltas diskinezijas, kurio veikimo mechanizmas nėra iki galo aiškus, bet manoma, kad iš dalies veikia slopindamas pakartotinį dopamino įsisavinimą (43); selektyvūs B tipo monoaminooksidazės (MAO-B) inhibitoriai, lėtindami dopamino metabolizmą (pvz. selegilinas); dopamino agonistai (pvz. promkriptinas) (42); anticholinerginiai vaistai (pvz. trihexyphenidil) (41); COMT; SSRI psichiatrinių simptomų gydymui; melatoninas miego sutrikimams; botulino toksino injekcijos esant nuolatinei židininei distonijai (31).

9. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

AR SD pradiniai skundai apima sutrikusią laikyseną ir eiseną pirmaisiais gyvenimo metais vaikams su iki tol buvusia normalia motorine raida. Aprašytame klinikiniame atvejuje ankstyvoji motorinė raida vyko laiku, tačiau pirmieji ligos požymiai prasidėjo 15 mėn. amžiuje eisenos sutrikimu, o vėliau ir pakitusia laikysena bei eiseną, esant liemens hiperlordozei. Vėliau pasireiškė apatinių galūnių silpnumas ir distonija su epizodiniu hipertonusu kojose distaliai bei labiau išreikšta simptomatika antroje dienos pusėje, o tai yra vienas iš patognominių SD motorinių požymių.

Nors ir liga dažniausiai pažeidžia kojas, ilgainiui negydoma turi polinkį generalizuotis. Nagrinėtame atvejuje ligai progresuojant atsirado kaklo, galūnių ir liemens raumenų silpnumas. Be hipokinetinio - rigidinio sindromo su distonija, buvo rankų tremoras, kreivakaklystė, kalbos sutrikimas, epizodinis seilėtekis ir ap sunkintas kvėpavimas bei miego sutrikimai, kurie yra būdingi SD, tačiau yra itin reti (37).

Kadangi judesių ir miego sutrikimas išryškėjo po persirgtos ŪVRI, įtarus autoimuninę etiologiją klinikinė eiga diferencijuota su autoimuniniu encefalitu (AIE), tačiau BKT uždegiminių pokyčių ir autoantikūnų, būdingų šiai patologijai, nebuvo nustatyti. Tikslinga atmesti ir Laimo boreliozės diagnozę dėl jai būdingo bendro silpnumo ir miego sutrikimų, todėl buvo atlikta Laimo

ligos antikūnų serologija - IgG antikūnų neaptikta, IgM antikūnų ribinė reikšmė buvo nepakankama ligos diagnostikai. Pacientui atlikti ceruloplazmino konc. ir kepenų fermentų rodikliai atitiko normą, tai pat nebuvo stebimų Kayser-Fleischer žiedų, todėl Vilsono liga buvo atmesta. Kepenų fermentai, CK, ENMG nerodė pokyčių, būdingų paveldimoms nervų ir raumenų ligoms. Diferencinei diagnostikai su epilepsija dėl šiai ligai būdingos epizodinės distonijos ir pakitusio elgesio atlikta būdravimo ir miego EEG, tačiau tyrimo rezultatai nerodė specifinių pokyčių, būdingų šiai patologijai. Darant prielaidą, kad paciento būklę sukėlė organiniai sutrikimai galvos ir nugaros smegenų centrinėje nervų sistemoje, atlikta galvos ir stuburo kaklinės, krūtininės ir juosmeninės dalies MRT – be organinių pataloginių pakitimų. Dėl būdingos klinikos, t. y. ankstyvo ligos pasireiškimo ir padidėjusio apatinių galūnių tonuso, buvo įtariamas spastinis dipleginis CP, tačiau galvos MRT šiai ligai būdingos periventrikulinės leukomaliacijos nebuvo. Pusiau kiekybinis acilkarnitinų ir aminorūgščių tyrimas sausame kraujyje – be pokyčių, būdingų paveldimosioms medžiagų apykaitos ligoms. Vaikų amžiuje dažniausia paveldima distonija yra sukelta DYT1 geno mutacijos, todėl buvo atlikta DYT1 geno sekoskaita – patogeninių mutacijų nenustatyta. Kadangi DYT1 geno mutacijos nėra SD priežastis ir nėra vienintelis už šią vaikų amžiuje pasireiškiančių ligų grupę atsakingas genas, SD diagnozė atmesta nebuvo.

Kaip ir daugeliui kitų SD sergančių pacientų, šio klinikinio atvejo ligos diagnostikai pirmiausia buvo atliktas neigiamų tyrimų ciklas, diferencijuojant būklę su kitomis patologijomis. Atlikus pirminius tyrimus, remiantis SD būdingais ankstyvaisiais klinikiniais simptomais buvo pradėtas gydymas levodopa/carbidopa kaip diagnostinio tyrimo dalis. Šį gydymą rekomenduojama tęsti bent vieną mėnesį, stebint ligos eigą medikamentinio gydymo fone, tačiau pacientas gydymą blogai toleravo, todėl jis buvo nutrauktas nesulaukus teigiamo efekto. Visgi, distonija nebuvo vienintelis ligos simptomas, todėl galima daryti prielaidą, kad gydymo trukmė buvo nepakankama (8).

Vienas iš diagnostikos metodų yra kiekybinis pterinų, biogeninių monoaminų ir jų metabolitų nustatymas CSF, tačiau aprašytam klinikiniam atvejui taikytas nebuvo. Išlikus genetinės paveldimos ligos įtarimui, pacientas buvo toliau tiriamas genetiko. Atlikus VNP-LGH patogeninių KSP nerasta. Paciento, tėvo ir motinos DNR ėminiai buvo išsiųsti į Vokietijos laboratoriją viso egzomo sekoskaitos tyrimui. Pacientui buvo nustatytas sudėtinis heterozigotinis TH geno genotipas c.1409A>G (p.Asp472Gly); c.1162G>A (p.Gly388Arg). Nors ir šiuo metu negalima galutinai įvertinti dviejų nustatytų TH variantų patogeniškumo, TH geno koduojama TH dalyvauja katecholaminų sintezėje ir yra aprašyti panašūs patogeniniai variantai TH gene, kurie sukėlė AR SD (52). Remiantis klinikiniais simptomais ir genetinio tyrimo rezultatais, pacientas pakartotinai pradėtas gydyti mažomis levodopa/carbidopa dozėmis (6 mg/kg) su teigiamu atsaku į gydymą ir ligos klinikinių simptomų regresija gydymo fone.

10. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Segawa distonija yra itin retas genetiškai paveldimas skirtingų genetinių mutacijų nulemtas neurometabolinis susirgimas, kuriam būdingas platus klinikinių simptomų spektras, simptomatikai varijuojant ne tik tarp skirtingų ligą sukėlusių mutacijų grupių, bet ir jų viduje. Segawa distonijos diagnostika yra sunki ir apima klinikinių simptomų atpažinimą, būklės diferencijavimą su kitomis ligomis, diagnostinį gydymą levodopa, siekiant patvirtinti arba atmesti ligos diagnozę, cerebrospinalinio skysčio analizę, diferencijuojant skirtingas ligą nulėmusias mutacijas tarpusavyje, bei genetinį ligos diagnozės patvirtinimą, atlikus geno sekos analizę ir nustatius patogeninius variantus. Nors yra aprašytos skirtingos gydymo galimybės, dėl ligai būdingo sumažėjusio dopamino prieinamumo centrinėje nervų sistemoje, šios būklės gydymo pagrindas yra medikamentinis gydymas dopamino pirmtaku levodopa kartu su carbidopa taip atkuriant dopamino homeostazę, kuris yra veiksmingiausias tada, kai sutrikimas atpažįstamas ligos pradžioje. Visgi, ligos retumas ir didelės apimties klinikinių tyrimų trūkumas lemia medicinos personalo žinių ir klinikinės praktikos ribotumą, o tai atitolina teisingos diagnozės nustatymą, o vėliau ir į ligos etiologiją nukreiptą gydymą. Siekiant užtikrinti savalaikę diagnostiką ir gydymą, reikalingi tolimesnė pavienių klinikinių atvejų analizė bei didesnės apimties tyrimai, kurie šviestų gydytojus ir užtikrintų geresnę pacientų gyvenimo kokybę.

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2013 Jun 15;28(7):863–73.
2. Schlaggar BL, Mink JW. Movement disorders in children. *Pediatr Rev.* 2003 Feb;24(2):39–51.
3. Salles PA, Terán-Jimenez M, Vidal-Santoro A, Chaná-Cuevas P, Kauffman M, Espay AJ. Recognizing Atypical Dopa-Responsive Dystonia and Its Mimics. *Neurol Clin Pract.* 2021 Dec;11(6):e876–84.
4. Hou M, Yang C, Hu J, Guo Y, Liu P, Liu Y, et al. Levodopa is effective in the treatment of three Chinese Tyrosine hydroxylase (TH) deficiency children. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci.* 2019 Nov;78:28–32.
5. 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 Nov;8(3):236–42.
6. Dong HY, Feng JY, Yue XJ, Shan L, Jia FY. Dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency: Three cases report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020 Aug 14;99(33):e21753.
7. Yao CM, Deng YX, Wang YJ, Gao BQ, Zhao CS. R233H mutation in patients with tyrosine hydroxylase deficiency and corresponding phenotypes: a study of four cases and literature review. *J Integr Neurosci.* 2022 Jan 28;21(1):35.

8. Randby H, Salvador CL, Oppebøen M, Skogseid IM, Koht J. Dopa-responsive dystonia. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 2018 Nov 27;138(19).
9. Kurian MA. A case of treatable encephalopathy, developmental regression, and proximal tremor: Expert commentary. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Dec;93:114–5.
10. Wilson RB, Keener AM. Movement Disorders in Children. *Adv Pediatr*. 2018 Aug;65(1):229–40.
11. Pérez-Dueñas B, Gorman K, Marcé-Grau A, Ortigoza-Escobar JD, Macaya A, Danti FR, et al. The Genetic Landscape of Complex Childhood-Onset Hyperkinetic Movement Disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2022 Nov;37(11):2197–209.
12. Baizabal-Carvallo JF, Cardoso F. Chorea in children: etiology, diagnostic approach and management. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2020 Oct;127(10):1323–42.
13. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. *J Clin Med*. 2021 Jun 3;10(11):2479.
14. Singer HS. Stereotypic movement disorders. *Handb Clin Neurol*. 2011 Apr 20;100:631–9.
15. Leuzzi V, Nardecchia F, Pons R, Galosi S. Parkinsonism in children: Clinical classification and etiological spectrum. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Jan;82:150–7.
16. di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, Pecoraro PM, Di Lazzaro V. Classification of Dystonia. *Life Basel Switz*. 2022 Jan 29;12(2):206.
17. Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2021 Apr;128(4):395–404.
18. Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, Hallett M, Lang AE, Mink JW, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010 Aug 15;25(11):1538–49.
19. Kostić VS, Agosta F, Tomic A, Sarasso E, Kresojevic N, Basaia S, et al. Brain structural alterations in patients with GCH1 mutations associated DOPA-responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Mar;92(3):332–3.
20. Orphanet: Autosomal dominant dopa responsive dystonia [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13825&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=autosomal-dominant-dystonia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&title=Autosomal%20dominant%20dopa-responsive%20dystonia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13825&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=autosomal-dominant-dystonia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&title=Autosomal%20dominant%20dopa-responsive%20dystonia&search=Disease_Search_Simple)
21. Orphanet: Autosomal recessive dopa responsive dystonia [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=14826&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=autosomal-dopa-dystonia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Autosomal-recessive-dopa-responsive-dystonia&title=Autosomal%20recessive%20dopa-responsive%20dystonia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=14826&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=autosomal-dopa-dystonia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Autosomal-recessive-dopa-responsive-dystonia&title=Autosomal%20recessive%20dopa-responsive%20dystonia&search=Disease_Search_Simple)

22. Weng YC, Wang CC, Wu YR. Atypical presentation of dopa-responsive dystonia in Taiwan. *Brain Behav.* 2018 Feb;8(2):e00906.
23. Kuwabara K, Kawarai T, Ishida Y, Miyamoto R, Oki R, Orlacchio A, et al. A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Jan;46:87–9.
24. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Primer.* 2018 Sep 20;4(1):25.
25. Himmelreich N, Blau N, Thöny B. Molecular and metabolic bases of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2021 Jun;133(2):123–36.
26. Dobričić V, Tomić A, Branković V, Kresojević N, Janković M, Westenberger A, et al. GCH1 mutations are common in Serbian patients with dystonia-parkinsonism: Challenging previously reported prevalence rates of DOPA-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Dec;45:81–4.
27. Hull M, Emrick L, Sadat R, Parnes M. A case of treatable encephalopathy, developmental regression, and proximal tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Dec;93:111–3.
28. Gordon N. Segawa's disease: dopa-responsive dystonia. *Int J Clin Pract.* 2008 Jun;62(6):943–6.
29. Knappskog PM, Flatmark T, Mallet J, Lüdecke B, Bartholomé K. Recessively inherited L-DOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene. *Hum Mol Genet.* 1995 Jul;4(7):1209–12.
30. Wang Y, Wang C, Liu M, Xu W, Wang S, Yuan F, et al. Segawa syndrome caused by TH gene mutation and its mechanism. *Front Genet.* 2022;13:1004307.
31. Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 May 26;15(1):126.
32. Nagatsu T, Nakashima A, Ichinose H, Kobayashi K. Human tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease and in related disorders. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2019 Apr;126(4):397–409.
33. Zhang W, Zhou Z, Li X, Huang Y, Li T, Lin Y, et al. Dopa-responsive dystonia in Chinese patients: Including a novel heterozygous mutation in the GCH1 gene with an intermediate phenotype and one case of prenatal diagnosis. *Neurosci Lett.* 2017 Mar 22;644:48–54.
34. Weissbach A, Pauly MG, Herzog R, Hahn L, Halmans S, Hamami F, et al. Relationship of Genotype, Phenotype, and Treatment in Dopa-Responsive Dystonia: MDSGene Review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2022 Feb;37(2):237–52.
35. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015 Jul;11(7):414–24.
36. Furukawa Y. GTP Cyclohydrolase 1-Deficient Dopa-Responsive Dystonia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2023 Apr 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1508/>

37. Yang K, Yin R, Lan X, Zhang Y, Cheng H, Wang S, et al. Dopa-Responsive Dystonia in Han Chinese Patients: One Novel Heterozygous Mutation in GTP Cyclohydrolase 1 (GCH1) and Three Known Mutations in TH. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2018 Feb 6;24:751–7.
38. Segawa M, Nomura Y, Hayashi 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. *Neuropediatrics.* 2013 Mar;44(2):61–6.
39. Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, de Rijk-van Andel JF, Aeby A, Blau N, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain J Neurol.* 2010 Jun;133(Pt 6):1810–22.
40. Kuseyri Hübschmann O, Horvath G, Cortès-Saladelafont E, Yıldız Y, Mastrangelo M, Pons R, et al. Insights into the expanding phenotypic spectrum of inherited disorders of biogenic amines. *Nat Commun.* 2021 Sep 20;12(1):5529.
41. Katus LE, Frucht SJ. An unusual presentation of tyrosine hydroxylase deficiency. *J Clin Mov Disord.* 2017;4:18.
42. Nygaard G, Szigetvari PD, Grindheim AK, Ruoff P, Martinez A, Haavik J, et al. Personalized Medicine to Improve Treatment of Dopa-Responsive Dystonia-A Focus on Tyrosine Hydroxylase Deficiency. *J Pers Med.* 2021 Nov 12;11(11):1186.
43. Chen Y, Bao X, Wen Y, Wang J, Zhang Q, Yan J. Clinical and Genetic Heterogeneity in a Cohort of Chinese Children With Dopa-Responsive Dystonia. *Front Pediatr.* 2020;8:83.
44. Malek N, Fletcher N, Newman E. Diagnosing dopamine-responsive dystonias. *Pract Neurol.* 2015 Oct 1;15(5):340–5.
45. Paul S, Nahar A, Bhagawati M, Kunwar AJ. A Review on Recent Advances of Cerebral Palsy. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2622310.
46. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr.* 2020 Feb;9(Suppl 1):S125–35.
47. Bastos F, Cross JH. Epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2020;174:137–58.
48. Tenney JR. Epilepsy-Work-Up and Management in Children. *Semin Neurol.* 2020 Dec;40(6):638–46.
49. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol.* 2020 Dec;40(6):617–23.
50. Leyden E, Tadi P. Carbidopa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554552/>
51. Deputy SR, Tilton AH. Treatment of Disorders of Tone and Other Considerations in Pediatric Movement Disorders. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2020 Oct;17(4):1713–23.
52. Verbeek MM, Steenbergen-Spanjers GCH, Willemsen MAAP, Hol FA, Smeitink J, Seeger J, et al. Mutations in the cyclic adenosine monophosphate response element of the tyrosine hydroxylase gene. *Ann Neurol.* 2007 Oct;62(4):422–6.

12. PRIEDAI

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2023-02-17 Nr. SR- 1055
| 2023-02-08 Nr. GR-1287

monikamacionyte1@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Monika Mačionytė** rengdama mokslinį darbą „Vaikų judesių sutrikimas. Literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo aprašymas (Segawa distonija)“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė R. Praninskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė klinikiniai.tyrimai@santa.lt

Santaros klg p. 2,
LT-0866 Vilnius

Tel. (8 5) 236 5000
Faks. (8 5) 236 5111

Informacijos svetainė: santa.lt
lt.g. info@santa.lt

Duomenų kaupimui ir saugojimui įrašyti į verslo registrą,
kodas 124364561, PVM mokėtojo kodas LT243643610

1 priedas. VšĮ Vilniaus universiteto Santaros klinikų leidimas atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais.