



Doparesponsive dystonier

OVERSIKTSARTIKKEL

HANS RANDBY

Medisinsk klinikk, seksjon for pediatri
Sykehuset i Vestfold

Han har bidratt med idé, utforming/design, artikkelsøk og gjennomgang/lesing, utarbeiding og skriving av manus.

Hans Randby er overlege med barnenevrologi som hovedarbeidsområde.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CATHRIN LYTOMT SALVADOR

Seksjon for medfødte metabolske sykdommer
Avdeling for medisinsk biokjemi

Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med gjennomgang av utvalgte artikler, innspill til litteratur, utforming/design av artikkel og artikkelskriving.

Cathrin Lytomt Salvador er overlege og ph.d.-student.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARI OPPEBØEN

Barne- og ungdomsklinikken
Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med gjennomgang av utvalgte artikler, innspill til litteratur, utforming/design av artikkel og artikkelskriving.

Mari Oppebøen er lege i spesialisering i pediatri med neurotransmittersykdommer som interessefelt.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGER MARIE SKOGSEID

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med gjennomgang av utvalgte artikler, innspill til litteratur, utforming/design av artikkel og artikkelskriving.

Inger Marie Skogseid er dr.med., overlege og forsker.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorarer fra Medtronic og Desitin/Merz Pharma for foredrag på vitenskapelige kongresser.

JEANETTE KOHT

E-post: jeanette.koht@medisin.uio.no

Nevrologisk avdeling
Drammen sykehus

Vestre Viken

og

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med idé, utforming/design, artikkelsøk og gjennomgang/lesing, utarbeiding og skriving av manus.

Jeanette Koht er ph.d., overlege og førsteamanuensis.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Doparesponsiv dystoni er en gruppe sykdommer som gir endrede nivåer av neurotransmittere. Dette kan behandles med god effekt. Økt innsikt i patofysiologiske årsaksforhold har bedret forståelsen av sykdommene.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Artikkelen bygger på 39 artikler fra et systematisk søk i databasen Medline, to nettsteder og en lærebok.

RESULTATER

Doparesponsiv dystoni debuterer som oftest i barne- eller ungdomsårene og gir motoriske, kognitive, psykiatriske og/eller autonome symptomer og funn. Disse kan være uspesifikke og lett mistolkes som annen nevrologisk sykdom. Sykdommen skyldes feilkoding i ett enkelt gen og arves autosomt recessivt eller dominant. Sykdomsgivende varianter er beskrevet fra tre ulike gener: *guanosintrifosfat (GTP)-syklohydrolase-1*-genet, *sepiapterinreduktase*-genet og *tyrosinhydroksylase*-genet. De sykdomsgivende variantene fører til enzymdefekt og gir tidlig debuterende dystoni, som responderer godt på levodopa. Nivåbestemmelse av pteriner, biogene monoaminer og deres metabolitter i spinalvæsken samt genetiske undersøkelser gir den eksakte diagnosen.

FORTOLKNING

Dagens kunnskap baserer seg på kasuistikker og mindre pasientmaterialer. Her fremgår det at pasientgruppen har stor nytte av levodopa. Diagnostikken har blitt enklere de siste årene med nyere biokjemiske og molekylærgenetiske analysemetoder. Basert på dagens litteratur er det grunn til å tro at vi har udiagnostiserte pasienter i Norge med doparesponsiv dystoni.

Dystoni er en bevegelsesforstyrrelse karakterisert av vedvarende og intermitterende muskelkontraksjoner som forårsaker ufrivillige, repeterte bevegelser, og kan føre til unormale stillinger i de affiserte kroppsdelene (1). Klassisk doparesponsiv dystoni debuterer typisk i barne- eller ungdomsårene, oftest med gangvansker. Symptomene forverres mot kveld og bedres på morgenen etter søvn og har en dramatisk positiv og vedvarende respons på levodopabehandling (2-4).

Målet med denne artikkelen er å gi allmennpraktikere, nevrologer, barneleger og andre interesserte en grunnleggende kjennskap til diagnosegruppen, med vekt på de kliniske aspektene.

Kunnskapsgrunnlag

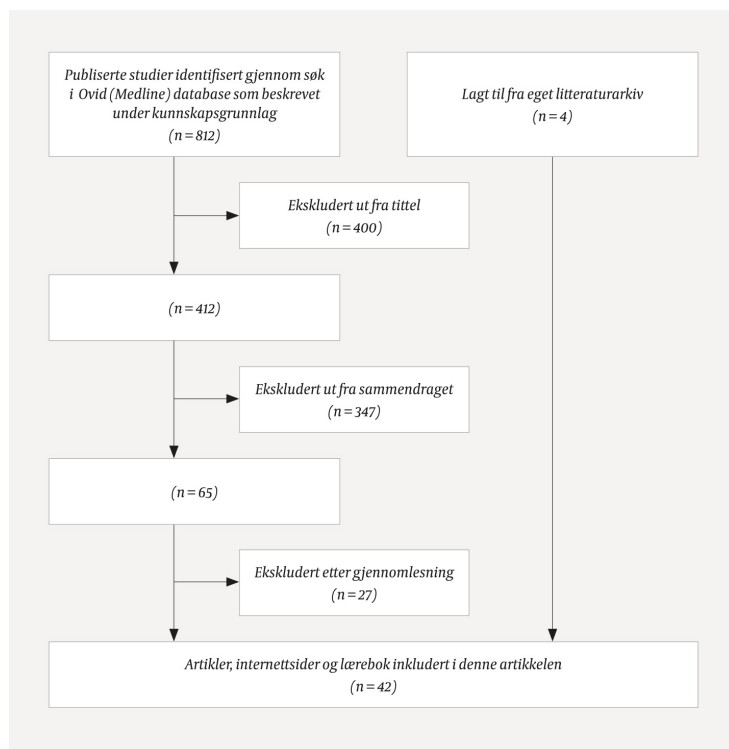
Vi søkte i databasen i Ovid (Medline) I perioden 1.1.1946–2.12.2016 med følgende søkestreng: ((dopa* or levodopa* or hereditary) adj3 (respon* or progressive*) adj (parkinson* or dystoni* or extrapyramid*)),tw or (segawa* adj5 (disease or dystoni* or syndrome)),tw or (dystoni* and ((infantile or juvenile or young)) adj2 parkinson*).mp or (GTP adj (Cyclohydrolase or CH) adj3 deficien*).tw or (sepiapterin reductase adj3 deficien*).mp or sr deficien*.mp or (tyrosine hydroxylase adj3 deficien*).mp.

Vi inkluderte kun artikler som var skrevet på engelsk eller skandinavisk og som omhandlet mennesker.

Vi fikk 812 treff i databasesøket. I tillegg hadde vi fire referanser fra eget arkiv. 747 artikler ble ekskludert på bakgrunn av tittel og sammendrag eller fordi de var duplikater.

65 publikasjoner ble vurdert i fulltekst. Kun originalartikler som beskrev to eller flere pasienter og som beskrev diagnostikk og behandling ble inkludert. I tillegg ble alle enkeltkasuistikker fra norske pasienter inkludert. Oversiktsartikler av eldre dato hvor nyere oversiktsartikler ga svar på de samme problemstillingene ble ekskludert. Totalt 39 artikler

ble inkludert i denne oversikten, hvorav en oversiktsartikkel var fra eget litteraturarkiv (5). I tillegg ble en lærebok (6) og nettstedene Gene Reviews (7) og OMIM (8) inkludert. Søket er gjengitt i figur 1.



Figur 1 Flytskjema for artikkelsøket.

Bakgrunn

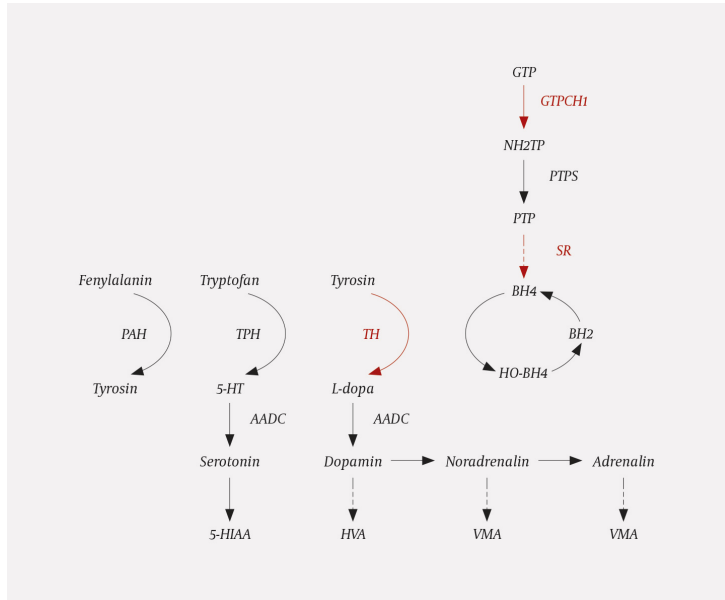
Segawa og medarbeidere publiserte det første pasientmaterialet med ni pasienter i 1976 (9). Lidelsen har hatt flere betegnelser: Segawas sykdom, hereditær progressiv dystoni/diurnal dystoni og infantil parkinsonisme. Betegnelsen «doparesponsiv dystoni» ble introdusert av Nygaard i 1988 (10) og er nå den mest brukte.

Fra 1990-årene har bakenforliggende genetiske årsaker med tilhørende biokjemiske defekter og patofysiologi blitt kartlagt. Dette har endret benevnelsene på sykdommene og skapt grunnlag for en mer målrettet klinisk tilnærming. Frem til i dag er pasientene beskrevet å ha sykdomsgivende varianter i ett av følgende tre gener som årsak til disse sykdommene: *guanosintrifosfat (GTP)-syklohydrolase-1*-genet, *sepiapterinreduktase*-genet og *tyrosinhydroksylase*-genet (3, 11, 12). Gode epidemiologiske data for tilstandene finnes ikke, og underdiagnostisering er sannsynlig (6, 12, 13). I litteraturen vises det ofte til en prevalens i den generelle befolkning på 0,5 per million (12, 13). Kun noen få artikler er publisert fra norske data (14–16).

Patofysiologi og arvegang

Dopamin, noradrenalin og serotonin er monoamine transmittersubstanser som spiller en avgjørende rolle for motorisk kontroll, søvn, emosjoner samt kognitive og autonome funksjoner (6). GTP-syklohydrolase-1 og sepiapterinreduktase er sentrale enzymer i dannelsen av tetrahydrobiopterin, som er en essensiell kofaktor for tyrosin-, tryptofan- og fenylalaninhydroksylase. Tyrosin- og tryptofanhydroksylase er hastighetsbestemmende enzymer i danningen av henholdsvis dopamin og serotonin (6) (figur 2). Redusert funksjon i fenylalaninhydroksylase vil gi den mer kjente sykdommen Føllings sykdom/fenylalaninemi, som vil kunne oppdages på nyfødtscreeningen. Doparesponsiv dystoni med sykdomsgivende varianter i genene *GTP-syklohydrolase-1*, *sepiapterinreduktase* og *tyrosinhydroksylase* vil som hovedregel ikke oppdages ved nyfødtscreeningen, ettersom pasientene oftest har normale nivåer av fenylalanin i blodet (6). Fenylalaninhydroksylase, i

likhet med tyrosinhydroksylase, er avhengig av kofaktoren tetrahydrobiopterin.



Figur 2 Figuren viser hvordan dopamin og serotonin blir dannet og gir en oversikt over de ulike enzymerne og metabolittene. De fleste mellomproduktene og endeproduktene kan måles i spinalvæsken og kan si noe om hvilket enzym som har redusert aktivitet. Fenylalanin, tryptofan og tyrosin er alle avhengig av BH₄ som kofaktor. Røde piler og røde markerte enzymer er enzymer som er affisert ved doparesponsive dystonier. Stiplet linje betyr at det er flere trinn i reaksjonsveien. AADC = aromatisk aminosyredekarboksylase, BH₂ = dihydropterin, BH₄ = tetrahydrobiopterin, GTP = guanosintrifosfat, GTPCH₁ = GTP-syklohydrolase-1, HO-BH₄ = hydrokso-BH₄, 5-HIAA = 5-hydroksyindoleddiksyre, 5-HT = 5-hydroksytryptofan, HVA = homovanillinsyre, NH₂TP = dihydroneopterintrifosfat, PAH = fenylalaninhydroksylase, PTP = 6-pyruvoyltetrahydropterin, PTPS = PTP-syntase, SR = sepiapterinreduktase, TH = tyrosinhydroksylase, TPH = tryptofanhydroksylase, VMA = vanillinmandelsyre.

Doparesponsiv dystoni kan ha autosomt recessiv eller dominant arvegang, men mange pasienter er de eneste affiserte i familien, da nymutasjoner, redusert penetrans og varierende ekspressivitet er vanlig (3, 6).

Klinisk presentasjon

Doparesponsiv dystoni er først og fremst beskrevet som en lidelse med motoriske symptomer (6, 11, 12). Det er likevel mange pasienter som har kognitive og psykiatriske symptomer (17–19). Det er beskrevet variasjon i sykdomsbildet (7, 12, 20–22).

Barn i skolealder eller ungdom med dystoni eller økt tonus i bena med døgnvariasjon, må alltid vurderes for tilstanden (12). Sped- og småbarn med dystoni eller andre bevegelsesforstyrrelser, eventuelt ledsaget av andre nevrologiske symptomer som hypotoni, hypersomni og/eller autonom dysfunksjon, bør også utredes for doparesponsiv dystoni. Okulogyre kriser, som er anfall med dystone, konjugerte bevegelser av øynene, bør vekke mistanke om sykdommene (2, 3, 6, 12, 23, 24).

Betegnelsen «doparesponsiv dystoni pluss» er brukt om pasienter som har tidligere symptomdebut, mer alvorlige motoriske symptomer og mer fremtredende ikke-motoriske symptomer enn de med klassisk form (6, 11, 25).

Pasientene erfarer ofte forsinkelse fra symptomdebut til endelig korrekt diagnose, og i ramme 1 er det listet opp diagnoser som pasientene feilaktig ofte har fått (3, 6, 13, 19, 22, 26–28).

Ramme 1 Diagnoser som pasienter med doparesponsiv dystoni ofte

feilaktig får (3, 6, 13, 19, 22, 26–28)

Cerebral parese
Hereditær spastisk paraparese
Idiopatisk dystoni/isolert dystoni
Juvenil Parkinsons sykdom
Muskeldystrofi
Psykosomatisk sykdom
Nevrodegenerativ sykdom
Medfødt metabolsk sykdom av ukjent årsak

De ulike undergruppene

AUTOSOMALT DOMINANT GTP-SYKLOHYDROLASE-1-DEFEKT

Dette er den hyppigst forekommende form for doparesponsiv dystoni (25). Den typiske pasienten er et tidligere friskt barn, som i 6–12 års alder debuterer med asymmetriske gangvansker (se video). Foreldrene forteller ofte om forverring av symptomer utover ettermiddagen og kvelden. Fysisk aktivitet gir typisk forverring av symptomene, mens plagene kan være borte i hvile. Dystonien forverres over tid uten behandling og brer seg etter hvert i et asymmetrisk mønster til andre ekstremiteter og kroppsstammen. Dystonien kan lett forveksles med økt tonus av annen årsak. En del pasienter utvikler parkinsonistiske symptomer med bradykinesi, rigiditet, postural tremor eller postural instabilitet (9, 13, 18, 19, 26, 29). Ved klinisk undersøkelse finner man typisk livlige dype senerefleksjer. Mange pasienter har en såkalt «striatal tå», det vil si en dyston ekstensjon av stortåen. Autosomalt dominant GTP-syklohydrolase-1-defekt kan også debutere i voksen alder med dystoni, tremor og/eller parkinsonisme (3, 29).

AUTOSOMALT RECESSIV GTP-SYKLOHYDROLASE-1-DEFEKT

Denne sykdommen gir komplekse og alvorlige nevrologiske symptomer, og noen ganger vil den oppdages ved en hyperfenylalaninemi på nyfødtscreeningen (23, 30). Symptomene på sykdommen debuterer som regel i løpet av de første levemånedene og kan være til stede allerede fra fødsel.

Fremtredende tegn er alvorlig motorisk retardasjon, bradykinesi, trunkal hypotoni, autonom dysfunksjon og ofte epilepsi (23, 28, 31).

AUTOSOMALT RECESSIV TYROSINHYDROKSYLASEDEFEKT

Ved denne sykdommen kan det kliniske bildet være bredt og forenlig med manglende produksjon av katekolaminer (32). Enzymdefekten kan gi klassisk doparesponsiv dystoni, hypokinesi, rigiditet og alvorlig progressiv encefalopati (33). Willemsen og medarbeidere beskrev 36 pasienter med lidelsen og delte dem inn i to kliniske hovedgrupper (32). Type A debuterer i første leveår med et progressivt, hypokinetisk-rigid syndrom (infantil parkinsonisme) og dystoni, med kognitiv funksjon som regel i normalområdet. Disse responderer godt på levodopa. Type B beskrives som en alvorlig encefalopati med debut i nyfødtpå perioden. Ved type B beskrives typisk trunkal hypotoni, eventuelt kombinert med hypertoni i ekstremiteter, vegetative symptomer med anfallsvis svetting og sikling samt anfallsvis irritabilitet.

AUTOSOMALT RECESSIV SEPIAPTERINREDUKTASE-DEFEKT

Dette beskrives som en «doparesponsiv dystoni pluss»-sykdom og pasientene presenterer symptomer på både dopamin- og serotoninmangel (14, 22, 34). De mest typiske symptomene er psykomotorisk forsinket utvikling, aksial hypotoni, dystoni, muskelsvakhet og okulogyre kriser. I tillegg har mange pasienter atferdsforstyrrelser, autonome forstyrrelser og

søvnforstyrrelser (22, 35).

ANDRE TILSTANDER

Opp mot 20 % av pasientene som har en doparesponsiv dystoni tester negativt på sykdomsgivende varianter i de tre kjente genene (25). Sannsynligvis er det også andre gener som kan være involvert i sykdomsgruppens patogenese (5, 6, 25). Sykdomsgivende varianter i andre kjente gener kan gi et lignende klinisk bilde, med delvis respons på levodopa (5, 25). Det er rapportert flere pasienter med arvelige ataksier, spastiske parapareser og tidlig debuterende arvelig Parkinsons sykdom/infantil parkinsonisme med dystoni/økt tonus som responderer på levodopa (5, 25). Ut ifra klinisk presentasjon og behandlingsrespons har det ikke vært vanlig å betegne sistnevnte sykdommer for doparesponsiv dystoni (2, 3, 6, 11).

Utredning

På grunn av den gode behandlingsresponsen og det brede kliniske bildet ved doparesponsive dystonier bør pasientene utredes grundig (3, 6, 24). Mange pasienter gjennomgår først en negativ utredning med magnettomografi av hjernen, elektroencefalogram og rutinemessige spinalvæskeundersøkelser (celler, protein, glukose, aminosyrekvantitering, laktat) samt metabolsk screening i urin og blod.

Etter en slik grunnutredning anbefales det i flere publikasjoner å gjøre et behandlingsforsøk med levodopa for å komme frem til diagnosen (2, 3, 6, 12).

Behandlingstid bør være minst en måned. Det er viktig å understreke at dystoni ikke alltid er hovedsymptom hos disse pasientene og at man ikke alltid oppnår umiddelbar behandlingsrespons. Navnet «doparesponsive dystonier» må med andre ord ikke bli et hinder for å undersøke for diagnosen (2).

Ved okulygyre kriser, fokal eller generalisert dystoni, parkinsonisme og encefalopati anbefales det å fortsette i minimum 2-3 måneder, da forventet tid før behandlingsrespons er lenger hos disse pasientene (3, 6, 24). Måling av konsentrasjonen av pteriner, biogene monoaminer og deres metabolitter (ofte for enkelthets skyld kalt neurotransmitterstoffer) i spinalvæske har sammen med molekylær genetisk testing en sentral plass i utredningen (6). Biokjemiske endringer i spinalvæsken ved de forskjellige lidelsene er gjengitt i tabell 1 (36). Man må være oppmerksom på at pågående behandling med levodopa vil kunne forstyrre resultatene. Det anbefales å utføre spinalpunksjon før oppstart av behandling og fryse ned prøven for senere analyser (6, 12). Genetisk testing vil kunne bekrefte eksakt diagnose hos de fleste pasientene (12, 25).

Tabell 1

Biokjemiske endringer i spinalvæske ved de ulike doparesponsive dystoniene. N = normal, ↓ = lavere verdier enn referanseområdet, ↓↓ = veldig mye lavere verdier enn referanseområdet, ↑ = høyere verdier enn referanseområdet. Referanseområdene er avhengig av alder. GTPCH₁ = guanosintrifosfat-syklohydrolase-1, TH = tyrosinhydroksylase, SR = sepiapterinreduktase.

Biokjemisk markør i spinalvæske	GTPCH ₁ -defekt	SR-defekt	TH-defekt
Total neopterin	↓	N/↑	N
Total biopterin	↓	↑	N
Tetrahydrobiopterin (BH ₄)	↓	N	N
Dihydropterin (BH ₂)	N	↑	N
Sepiapterin	N	↑	N
Homovanillinsyre (HVA)	↓	↓	↓↓↓
5-hydroxyindoleddisyre (5-HIAA)	N/↓	↓	N
HVA/5-HIAA-ratio	-	-	↓↓↓

'Både autosomt recessiv og dominant form

Ved tilstandene viser dopamintransporter-scintigrafi (DaTSCAN) som regel normale funn, men kan vise patologi ved tidlig debuterende arvelig Parkinsons sykdom/juvenil parkinsonisme, som er en neurodegenerativ tilstand med andre genetiske årsaker (3).

Serumkonsentrasjon av prolaktin kan være forhøyet ved både sepiapterinreduktase- og tyrosinhydroksylasedefekt, grunnet manglende dopaminerg inhibisjon (6, 14, 37), mens den som regel er normal ved autosomt dominant GTP-syklohydrolase-1-defekt (38).

Selv om doparesponsiv dystoni vanligvis ikke gir hyperfenylalaninemi, vil en bolusdose med fenylalanin etterfulgt av serumkonsentrasjonsmålinger etter én og to timer ofte gi forhøyet fenylalanin/tyrosin-ratio hos pasienter med sykdomsgivende varianter i genene *GTP-syklohydrolase-1* og *sepiapterinreduktase* (6, 36, 39). Dette skyldes manglende tetrahydrobiopterin. Testen vil vise normale funn ved tyrosinhydroksylasedefekt.

Behandling

Levodopa er grunnsteinen i behandlingen av doparesponsiv dystoni. Dosering, regime, forventet respons og behov for tilleggsbehandling avhenger imidlertid av underliggende årsak, alvorlighetsgrad av sykdommen og bivirkninger (2, 6, 28, 40).

Behandlingen må tilpasses individuelt i samarbeid med lege med erfaring innenfor fagfeltet. Det anbefales å starte med levodopa 0,5–1 mg/kg/døgn (2, 6, 24, 28, 32, 35). Ved manglende respons og fortsatt mistanke om diagnosen trappes dosen gradvis opp. I tillegg kan tabletter med 5-hydroksytryptofan og/eller tetrahydrobiopterin (fritaksmedisiner) være aktuelt hos pasienter med «doparesponsiv dystoni pluss» (6, 24).

Behandlingsresponsen på levodopa er ikke alltid tilfredsstillende for kompliserte former for tyrosinhydroksylase-defekt (33, 41).

Diskusjon

«Doparesponsiv dystoni» har fått sitt navn etter hva som er den effektive behandlingen og hvilke plager de fleste pasientene har. Begrepet favner imidlertid ulike genetiske tilstander, med varierende klinisk presentasjon og behandlingsbehov, i tillegg til pasienter der vi ikke finner genetisk diagnose. Enzymatisk defekt og genetisk eksakt diagnose er å foretrekke både i klinisk arbeid og i forskning (3).

Det er i litteraturen foreslått flere forskjellige utredningsstrategier (6, 12). En optimal rekkefølge på undersøkelsene vil avhenge både av kliniske funn, svar på tidligere gjennomførte undersøkelser, respons på behandlingsforsøk og de forskjellige undersøkelsenes tilgjengelighet.

Molekylærgenetiske undersøkelser får stadig større betydning innen nevrologiske sykdommer. Det finnes i dag tilgjengelige «genpaneler» for nevrologiske sykdommer med bevegelsesforstyrrelser og også metabolske sykdommer, og de aktuelle gener for doparesponsiv dystoni inngår i disse (42). Det er allikevel viktig å dra nytte av informasjonen som ligger i konsentrasjoner av pteriner, biogene monoaminer og deres metabolitter i spinalvæskeundersøkelser. Disse undersøkelsene vil kunne bidra i vurderingen av eksakt diagnose, betydning av genetisk variant og hjelpe til med valg av tilleggsmedisiner ut over levodopa. Spinalvæskeundersøkelse vil ofte være en indisert undersøkelse under den initiale utredningen av bevegelsesforstyrrelser og også ved doparesponsiv dystoni.

Det er viktig å understreke at manglende biokjemisk og/eller genetisk bekreftelse på eksakt diagnose ikke må bli til hinder for å gjøre behandlingsforsøk på klinisk indikasjon eller for å stille den kliniske diagnosen doparesponsiv dystoni.

Internasjonale nettverk og økt kunnskap er avgjørende for å samle og spre kunnskap om denne pasientgruppen (43).

Doparesponsiv dystoni starter ofte tidlig i barneårene med gangforstyrrelser

Sykdommen forverrer seg over tid uten behandling

Pasientene kan bli helt friske etter oppstart av levodopa

REFERANSER:

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28: 863 - 73. [PubMed][CrossRef]
2. Friedman JR. What is not in the name? Doparesponsive dystonia may respond to more than l-dopa. *Pediatr Neurol* 2016; 59: 76 - 80. [PubMed][CrossRef]
3. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 414 - 24. [PubMed][CrossRef]
4. Furukawa Y, Rajput AH, Tong J et al. A marked contrast between serotonergic and dopaminergic changes in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 2016; 87: 1060 - 1. [PubMed][CrossRef]
5. Ng J, Papandreou A, Heales SJ et al. Monoamine neurotransmitter disorders—clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 567 - 84. [PubMed][CrossRef]
6. Blau NH, Georg F. red. *Congenital Neurotransmitter Disorders – A Clinical Approach*. US, New York, NY: Nova Science Publishers Inc, 2015.
7. Furukawa Y. *GTP cyclohydrolase 1-deficient doparesponsive dystonia*. Seattle, WA: Gene Reviews, NCBI, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1508/> (31.8.2018).
8. Dystonia, doparesponsive; DRD. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.omim.org/entry/128230> (31.8.2018).
9. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215 - 33. [PubMed]
10. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 377 - 84. [PubMed]
11. Lee WW, Jeon BS. Clinical spectrum of dopa-responsive dystonia and related disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 461. [PubMed][CrossRef]
12. Malek N, Fletcher N, Newman E. Diagnosing dopamine-responsive dystonias. *Pract Neurol* 2015; 15: 340 - 5. [PubMed][CrossRef]
13. Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 310 - 3. [PubMed][CrossRef]
14. Koht J, Rengmark A, Opladen T et al. Clinical and genetic studies in a family with a novel mutation in the sepiapterin reductase gene. *Acta Neurol Scand Suppl* 2014; 129: 7 - 12. [PubMed][CrossRef]
15. Haugarvoll K, Bindoff LA. A novel compound heterozygous tyrosine hydroxylase mutation (p.R441P) with complex phenotype. *J Parkinsons Dis* 2011; 1: 119 - 22. [PubMed]
16. Farbu E, Bindoff LA. Doparesponsiv dystoni—en arvelig dystoni som er lett å behandle. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122: 379 - 81. [PubMed]
17. Brüggemann N, Stiller S, Tadic V et al. Non-motor phenotype of dopa-responsive dystonia and quality of life assessment. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 428 - 31. [PubMed][CrossRef]
18. López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA et al. Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol* 2011; 258: 2155 - 62. [PubMed][CrossRef]
19. Tadic V, Kasten M, Brüggemann N et al. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and nonmotor signs. *Arch Neurol* 2012; 69: 1558 - 62. [PubMed][CrossRef]
20. Naiya T, Misra AK, Biswas A et al. Occurrence of GCH1 gene mutations in a group of Indian dystonia patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2012; 119: 1343 - 50. [PubMed][CrossRef]
21. Uncini A, De Angelis MV, Di Fulvio P et al. Wide expressivity variation and high but no gender-

- related penetrance in two dopa-responsive dystonia families with a novel GCH-I mutation. *Mov Disord* 2004; 19: 1139 - 45. [PubMed][CrossRef]
22. Friedman J, Roze E, Abdenur JE et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol* 2012; 71: 520 - 30. [PubMed][CrossRef]
23. Opladen T, Hoffmann G, Hörster F et al. Clinical and biochemical characterization of patients with early infantile onset of autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia. *Mov Disord* 2011; 26: 157 - 61. [PubMed][CrossRef]
24. Pearl PL, Hartka TR, Taylor J. Diagnosis and treatment of neurotransmitter disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 441 - 50. [PubMed][CrossRef]
25. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C et al. Exhaustive analysis of BH₄ and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. *Brain* 2009; 132: 1753 - 63. [PubMed][CrossRef]
26. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 839 - 45. [PubMed][CrossRef]
27. Low K, Harding T, Jardine P. Dopa responsive dystonia. *BMJ* 2010; 340: c668. [PubMed][CrossRef]
28. Ng J, Heales SJ, Kurian MA. Clinical features and pharmacotherapy of childhood monoamine neurotransmitter disorders. *Paediatr Drugs* 2014; 16: 275 - 91. [PubMed][CrossRef]
29. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 6): S32 - 45. [PubMed][CrossRef]
30. Horvath GA, Stockler-Ipsiroglu SG, Salvarinova-Zivkovic R et al. Autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia: evidence of a phenotypic continuum between dominant and recessive forms. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 127 - 31. [PubMed][CrossRef]
31. Nardocci N, Zorzi G, Blau N et al. Neonatal dopa-responsive extrapyramidal syndrome in twins with recessive GTPCH deficiency. *Neurology* 2003; 60: 335 - 7. [PubMed][CrossRef]
32. Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 2010; 133: 1810 - 22. [PubMed][CrossRef]
33. Hoffmann GF, Assmann B, Bräutigam C et al. Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia. *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 6): S56 - 65. [PubMed][CrossRef]
34. Bonafé L, Thöny B, Penzien JM et al. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 269 - 77. [PubMed][CrossRef]
35. Echenne B, Roubertie A, Assmann B et al. Sepiapterin reductase deficiency: clinical presentation and evaluation of long-term therapy. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 308 - 13. [PubMed][CrossRef]
36. Opladen T, Okun JG, Burgard P et al. Phenylalanine loading in pediatric patients with dopa-responsive dystonia: revised test protocol and pediatric cutoff values. *J Inher Metab Dis* 2010; 33: 697 - 703. [PubMed][CrossRef]
37. Yeung WL, Wong VC, Chan KY et al. Expanding phenotype and clinical analysis of tyrosine hydroxylase deficiency. *J Child Neurol* 2011; 26: 179 - 87. [PubMed][CrossRef]
38. Furukawa Y, Guttman M, Wong H et al. Serum prolactin in symptomatic and asymptomatic dopa-responsive dystonia due to a GCH1 mutation. *Neurology* 2003; 61: 269 - 70. [PubMed][CrossRef]
39. Opladen T, Hoffmann GF, Kühn AA et al. Pitfalls in phenylalanine loading test in the diagnosis of dopa-responsive dystonia. *Mol Genet Metab* 2013; 108: 195 - 7. [PubMed][CrossRef]
40. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 963 - 73. [PubMed][CrossRef]
41. Chi CS, Lee HF, Tsai CR. Tyrosine hydroxylase deficiency in Taiwanese infants. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 77 - 82. [PubMed][CrossRef]
42. Senter for Medisinsk genetikk og Molekylærmedisin HU. Norsk portal for medisinsk genetisk-genetiske analyser. <https://www.genetikportal.no/> (31.8.2018).

43. Opladen T, Cortès-Saladelafont E, Mastrangelo M et al. The International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD): A worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders. *Mol Genet Metab Rep* 2016; 9: 61 - 6. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 26. november 2018. Tidsskr Nor Legeforen 2018. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0595

Mottatt 4.7.2017, første revisjon innsendt 13.12.2017, godkjent 31.8.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2017. Lastet ned fra www.tidsskriftet.no