



# Distonías primarias respondedoras a levodopa (DRD): búsqueda sistemática en Latinoamérica.

Dopa-responsive dystonia (DRD): systematic search in Latin America

Laura Zelada-Ríos <sup>1,a</sup>, Elison Sarapura-Castro <sup>1,b</sup>, Karol Solórzano-Palacios <sup>1,a</sup>, Jorge La Serna-Infantes <sup>1,c</sup>, Wilfor Aguirre-Quispe <sup>1,a</sup>, Carlos Cosentino-Esquerre <sup>2,3,b</sup>, Luis Urbina-Ramírez <sup>1,b</sup>, Luis Torres-Ramírez <sup>2,b</sup>, Pilar Mazzetti <sup>1,3,b</sup>, Mario Cornejo-Olivas <sup>1,4,b</sup>

## RESUMEN

Las distonías que responden a levodopa (DRD, siglas en inglés) abarcan un grupo de distonías primarias, causadas por deficiencias enzimáticas en la vía metabólica de las aminas y, por definición, comparten como característica principal su respuesta favorable y sostenida a levodopa. Existen hasta seis genes asociados a DRD, siendo el gen *GCHI* el más frecuentemente involucrado. La presentación típica de esta entidad se caracteriza por su aparición en la niñez, distonía de inicio en miembros inferiores con fluctuación diurna, leve parkinsonismo y respuesta clara a dosis bajas de levodopa. Se incluye una búsqueda sistemática de la literatura con casos de DRD publicados en Latinoamérica.

**PALABRAS CLAVE:** Distonías respondedoras a levodopa, Enfermedad de Segawa, deficiencia de GTP-ciclohidrolasa 1, deficiencia de tirosina hidroxilasa, tetrahidrobiopterina.

## SUMMARY

Dopa-responsive dystonia (DRD) encompasses a heterogeneous group of primary dystonias, caused by enzymatic deficiencies across the amines pathway and, by definition, show as their main characteristic a favorable and sustained response to levodopa. There are up to 6 genes associated with DRD, including pathogenic variants of the *GCHI* gene as the most frequently involved. The typical presentation of DRD is characterized by start in childhood, lower limb-onset dystonia with daytime fluctuation, mild parkinsonism, and a sustained response to low doses of levodopa. A systematic literature search on DRD reported cases in Latin America is presented.

**KEYWORDS:** Dopa-responsive dystonia, Segawa disease, GTP-cyclohydrolase 1 deficiency, tyrosine hydroxylase deficiency, tetrahydrobiopterin.

<sup>1</sup> Centro de Investigación Básica en Neurogenética, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Centro Básico de Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>4</sup> Centro de Salud Global, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico residente de neurología ; <sup>b</sup> Médico Neurólogo ; <sup>c</sup> Médico Genetista

## INTRODUCCIÓN

Las distonías respondedoras a levodopa (DRD por sus siglas en inglés Dopa-Responsive dystonia) comprenden un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de distonías hereditarias con respuesta favorable y sostenida a dosis bajas de levodopa(1). Los primeros casos fueron descritos en 1976(2) bajo el término de distonía hereditaria progresiva con fluctuaciones diurnas. El término Dopa-responsive dystonia (DRD) fue acuñado por Nygaard en 1988, en alusión a la respuesta positiva marcada de estos casos a dosis bajas de levodopa (3). De acuerdo a la nueva nomenclatura de enfermedades genéticas asociadas a trastornos del movimiento de la Sociedad Internacional de Parkinson y otros trastornos del Movimiento (MDS), se ha propuesto la denominación de las distonías primarias conformada con el movimiento involuntario predominante seguido del gen responsable, así la DRD más frecuente asociada al gen *GCHI* es la DYT/PARK-*GCHI* (4).

El objetivo de este trabajo fue identificar todos los informes de casos de DRD publicados en Latinoamérica, así como realizar una revisión de la literatura disponible a la fecha.

### Epidemiología

Las DRD han sido descritas a nivel mundial con frecuencias diversas por grupo étnico y región geográfica. Con excepción de un estudio en población serbia donde describen una frecuencia de DRD relacionada a *GCHI* de 29.6 casos por 100 000 habitantes(5), no se han descrito estudios de prevalencia específicos para este trastorno. Existen estudios poblacionales de DYT/PARK-*GCHI* en Inglaterra y Japón que estiman una frecuencia entre 0.5-1 por 1 000 000 de habitantes (6).

### Métodos

El objetivo del estudio fue identificar todos los reportes de casos, series de casos o estudios observacionales publicados de DRD en Latinoamérica. Esta revisión con búsqueda sistemática de casos se llevó a cabo de acuerdo con las pautas de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)(7)

Búsqueda sistemática y selección de estudios:

Realizamos una búsqueda sistemática exhaustiva en PubMed/Medline, SCOPUS y LILACS desde el 01

de enero de 1976 hasta el 31 de diciembre de 2021. La estrategia de búsqueda consistió en palabras clave relacionadas con “Distonía respondedora a dopamina” y “síndrome de Segawa”. Los criterios de inclusión fueron: 1) estudios observacionales, reportes de casos o series de casos de DRD en Latinoamérica, sin restricción de edad; 2) reportes que proporcionen datos sociodemográficos y clínicos individuales o agregados; y 3) disponibilidad del texto completo en cualquier idioma. Se excluyeron los artículos con 1) diferente tipo de manuscrito (revisiones temáticas, artículos de opinión, editoriales); 2) casos de distonía que no detallen o evidencien respuesta a dopamina.

### Evaluación de calidad

Utilizamos la herramienta propuesta por Murad et al, 2018(8). Esta herramienta evalúa la calidad metodológica de informes/series de casos evaluando 8 preguntas sobre cuatro dominios. Dado que nuestra revisión sistemática no se centra en los casos de eventos adversos, seleccionamos solo 6 preguntas para nuestra evaluación: 1) Selección (a. ¿El(los) paciente(s) representa(n) toda la experiencia del investigador (centro) o el método de selección no está claro en la medida en que es posible que no se hayan informado otros pacientes con una presentación similar?); 2) Verificación (b. ¿Se verificó adecuadamente la exposición? c. ¿Se verificó adecuadamente el resultado?); 3) Causalidad (d. ¿se descartaron otras causas alternativas que pudieran explicar la observación? e. ¿el seguimiento fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran los resultados?); y 4) Reporte (f. ¿Se describen los casos con suficientes detalles para permitir que otros investigadores repliquen la investigación o para que los profesionales hagan inferencias relacionadas con su propia práctica?). Como sugieren los autores, se sumó las puntuaciones de las seis respuestas binarias en una puntuación global (seis puntos como máximo).

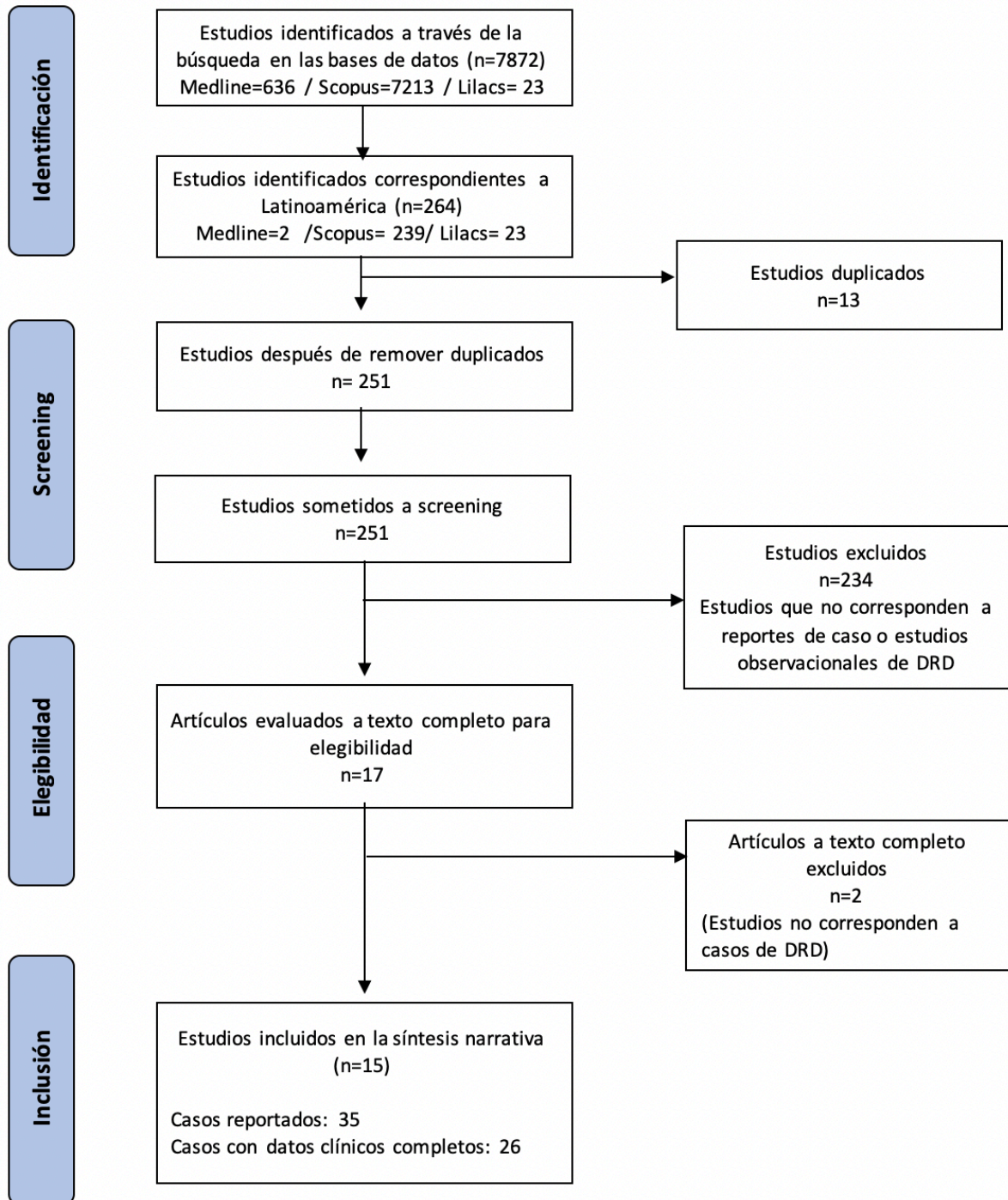
### Extracción de datos y síntesis narrativa

Utilizamos el software Rayyan para eliminar los duplicados y someter al screening. Posteriormente, dos autores (WAQ & LZR) seleccionaron los informes de forma independiente y extrajeron los datos en Microsoft Excel 2019. Los datos extraídos incluyeron: país, nombre del primer autor, año de publicación, edad, sexo, cuadro clínico y diagnóstico genético.

Describimos las variables categóricas mediante frecuencias y porcentajes, y las numéricas mediante

medianas y rangos intercuartílicos. La síntesis de los casos se realizó mediante un enfoque narrativo por uno de los autores (WAQ). La síntesis narrativa es un enfoque para organizar sistemáticamente los hallazgos

de múltiples estudios, que depende principalmente del uso de palabras y texto para explicar y resumir la evidencia. Se presenta la síntesis de los casos mediante un cuadro resumen.



DRD: distonía respondedora a dopamina.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la selección de estudios.

### Análisis estadístico

Reportamos los hallazgos con estadística descriptiva, usando medias y desviación estándar para resumir variables cuantitativas y porcentajes para variables categóricas. Se describió la edad de inicio, el sexo, el síntoma inicial, la presencia de fluctuaciones diurnas, la presentación asimétrica, el predominio de la distonía, la presencia de temblor postural, la distonía de acción y el estudio genético.

### RESULTADOS

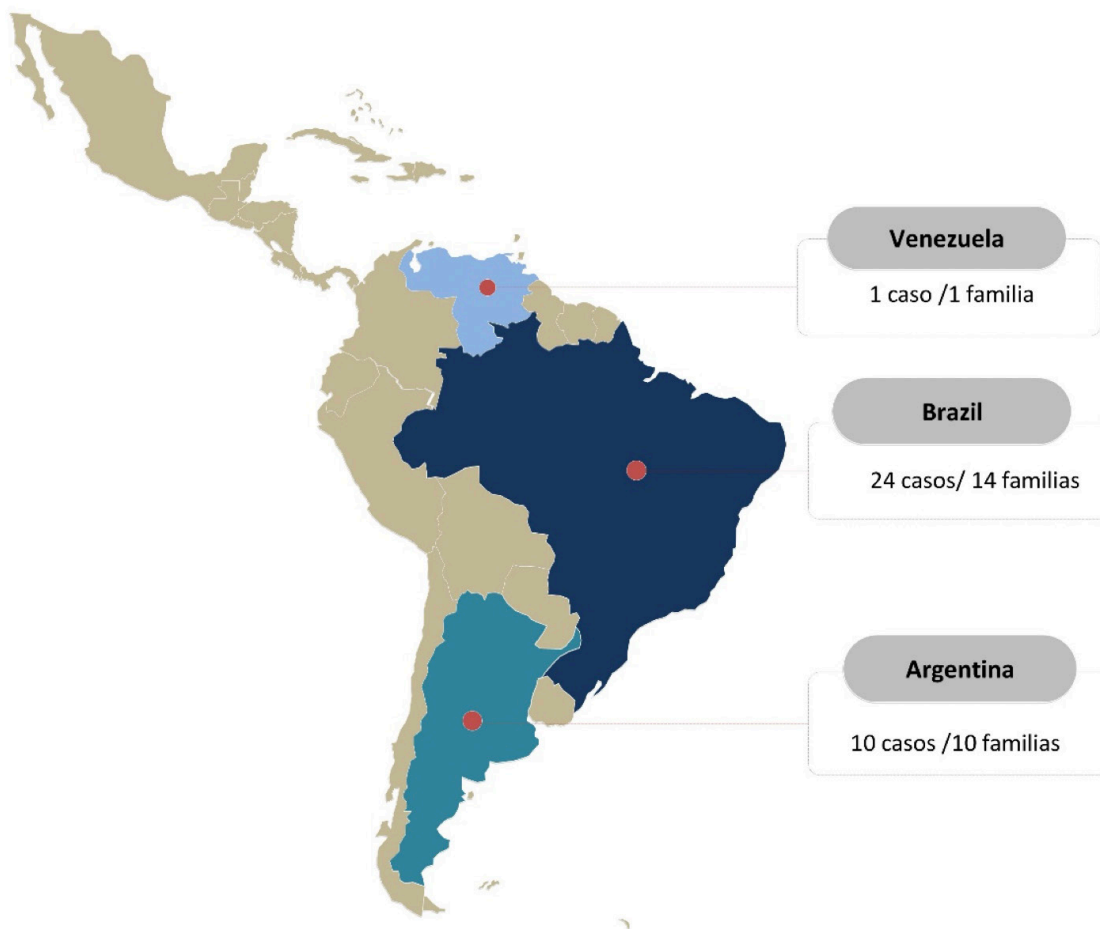
Se encontraron 636 estudios en PubMed/Medline, 7213 artículos en Scopus y 45 artículos en LILACs/Scielo. Posteriormente se filtró los estudios correspondientes a Latinoamérica, quedando un total de 264. Del total de estudios, se descartaron todos los que no correspondan a casos de DRD y los duplicados, quedando seleccionados finalmente 15 reportes de caso y series de caso(9–23) (Figura 1).

Al extraer los datos de los estudios se encontró un total de 35 casos con diagnóstico clínico de DRD (Figura 2), de los cuales únicamente 26 presentaron descripción del caso (grupo utilizado para realizar la descripción clínica, tabla 1). El diagnóstico genético se realizó en 20 de 35 casos (57%), de estos 18 (51%) corresponden a variantes que afectan al gen *GCHI*, 1 (2.8%) al gen *POLG* y 1 (2.8%) al gen *TH*.

Se encontró que la edad media de inicio de la enfermedad es  $7.2 \pm 3.8$  años, con un predominio en el sexo femenino. Las características se resumen en la tabla 1 y tabla 2.

### DISCUSIÓN

En esta búsqueda sistemática, observamos que la edad de inicio en la niñez y el predominio del sexo femenino coincide con lo descrito en la literatura (5), sin embargo, se observó que en muchos casos el diagnóstico se realizó en la edad adulta,



**Figura 2.** Casos reportados de DRD en Latinoamérica. Solamente se identificaron reportes de casos publicados de DRD en tres países.

**Tabla 1.** Características de casos de DRD en Latinoamérica.

Características	Media ± DS o n (%)
Edad de inicio (años)	7,2 ± 3,8
% mujeres	26 (74,3%)
Síntoma inicial	
• Distonía postural de una pierna	12
• Distonía postural de un brazo	8
• Temblor de manos	6
Fluctuaciones diurnas	12
Asimetría	8
Distonía postural de predominancia en miembros inferiores	12
Temblor de manos postural	8
Distonía de acción	7
Tortícolis	3
Estudio genético	20 (57%)

**Tabla 2.** Casos publicados de distonía respondedora a dopamina incluidos en revisión sistemática con resumen de resultados.

País (Autores, año)	Edad de inicio/ Sexo	Cuadro clínico	Estudio genético
<b>Brasil</b> (Andrade et al, 2011)	10/F	Postura anormal evidenciada al caminar asociado a fatiga durante el movimiento, que disminuye con el descanso y al dormir. Hipotrofia, hipotonía, fatiga durante la realización de movimientos, disminución de la fuerza muscular en hemicuerpo derecho, hipercifosis dorsal, escoliosis, pie derecho equino-varo.	No
<b>Brasil</b> (Araujo et al, 1993)	18 /F	Dificultad para caminar lenta y progresiva. Desequilibrio a la marcha. Disbasia progresiva, alcanzando ambos miembros inferiores de forma asimétrica. Marcha digitígrada. Temblores en manos, rigidez muscular generalizada, disfagia a líquidos, hipofonía. Síntomas desaparecen durante el sueño. Cuadro empeora notablemente a medida que transcurre el día. Al examen: Pies cavos. Disbasia. A la deambulacion se observa flexión dorsal del hallux. Hipertonía generalizada, signo de rueda dentada en cuatro extremidades. Temblor postural asimétrico de miembros superiores.	No
<b>Argentina</b> (Cersósimo et al, 2005)	5/F	Distonía focalizada en pie izquierdo que empeora al final del día, provoca caídas múltiples e imposibilidad de caminar. El examen neurológico mostró: distonía de pie y mano izquierdos, marcha con flexión del tronco y rodillas, hiperreflexia, y respuesta plantar extensora.	No
	5/M	Evolucionó progresivamente a distonía marcada de los cuatro miembros y cuello, parkinsonismo, actualmente sin empeoramiento durante el día, ocasionando discapacidad severa.	No
	Niñez / F	Trastorno de la marcha. Distonía focal en miembro inferior izquierdo y afectación de músculos del cuello.	No
<b>Brasil</b> (Couto et al, 2019)	3 / F	Dificultad progresiva para caminar, camina de puntillas y presenta caídas. Empeora a lo largo del día. Desarrolla distonía generalizada discapacitante. Distonía generalizada severa, habla disártrica, reflejos enérgicos y respuestas plantares extensores. Deformidades en pie y tobillo	<i>GCHI</i> normal <i>TH</i> : 817 <i>C</i> > <i>T</i>

(página siguiente)



**Tabla 2 (cont).** Casos publicados de distonía respondedora a dopamina incluidos en revisión sistemática con resumen de resultados.

<b>País (Autores, año)</b>	<b>Edad de inicio/ Sexo</b>	<b>Cuadro clínico</b>	<b>Estudio genético</b>
<b>Brasil</b> (GherPELLI et al, 2017)	2 / F	Patrón de marcha de puntillas con caídas frecuentes y fluctuación diurna. A los 7 años de edad, desarrolló una desviación de la cabeza a la izquierda con postura anormal del flexor del brazo izquierdo que empeoró al final del día. Los síntomas empeoran con la reducción del sueño. Después de los 10 años de edad, los síntomas ya se presentaban por la mañana, poco después de despertarse. El examen neurológico reveló postura distónica de la cabeza y brazo izquierdo con rigidez generalizada de las extremidades, los reflejos miotáticos incrementados, respuesta flexora plantar bilateral y ligero temblor palpebral. Escoliosis torácica y lordosis lumbar.	No
<b>Brasil</b> (Giupponi et al, 2017)	12 / F	Fatiga después de actividades físicas. Contracciones involuntarias en todo el cuerpo que empeoran en la tarde. Debido al aumento progresivo de las contracciones involuntarias, pies y piernas comenzaron a atrofiarse. Pérdida de las habilidades motoras adquiridas, llegando a usar silla de ruedas. A los 24 años comenzó el tratamiento con levodopa, observando mejoras considerables.	No
	5 / F	Postura anormal durante la marcha, sin vinculación con los ejercicios. La sintomatología neurológica progresó en el tiempo y se exacerbó con la menstruación. Postura anormal, distonía, tono muscular exacerbado. Leve escoliosis y signo de la rueda dentada, con rotación interna del pie en el lado izquierdo. La sintomatología se acentuaba durante el período menstrual y era de carácter cíclico, con variaciones diurnas. Se indicó tratamiento con biperideno y levodopa, y presentó una notable y constante mejoría.	No
<b>Argentina</b> (GripPO et al, 2002)	15 / F	Torsión del pie izquierdo, que le dificultaba la marcha, e incoordinación motora. Presentaba paresia del IV par, detectada desde el primer año de vida. El embarazo fue dificultoso, pero el parto eutócico, con complicación materna por hemorragia posparto. En el examen neurológico presentaba leve escoliosis y rotación interna del pie izquierdo, con marcha discretamente claudicante. Los síntomas empeoraban en el curso del día.	No
	2 / M	Incoordinación en los movimientos, dificultad en la marcha, de carácter espástico, con empeoramiento progresivo. Hiporreflexia. Incoordinación de movimientos, marcha ataxo-parética, afectación distónica en miembros inferiores, predominante en pie derecho.	No
	4 / F	Dificultad progresiva de la marcha y cansancio fluctuante, debilidad en los miembros inferiores, que se incrementa con el ejercicio y mejora al reposo. Sintomatología se acentúa durante el día y empeoraba notablemente por las tardes. Postura anormal del pie izquierdo (equino varo) asociada a disminución de fuerza. Al examen: El tono muscular disminuido levemente en hemicuerpo izquierdo, con menor fuerza muscular. Hiperreflexia en miembros inferiores.	No

(página siguiente)

**Tabla 2 (cont).** Casos publicados de distonía respondedora a dopamina incluidos en revisión sistemática con resumen de resultados.

<b>País (Autores, año)</b>	<b>Edad de inicio/ Sexo</b>	<b>Cuadro clínico</b>	<b>Estudio genético</b>
<b>Brasil</b> (Lucena et al, 2009)	11 / F	A los 7 años fue diagnosticada de encefalitis viral. A los 11 años comenzó a presentar dolor en el músculo tríceps derecho y flexión involuntaria de los dedos del pie del mismo lado, que desaparecían con el reposo. A los 12 años, los episodios se hicieron más frecuentes. Al examen: Hemiparesia espástica leve y atrofia del gastrocnemio derecho. Después de caminar presentó dolor intenso asociado con distonía y flexión de los dedos del pie derecho.	No
<b>Argentina</b> (Micheli et al, 1991)	9 / F	Alteración de la deambulación asociado a torsión del tronco hacia la derecha con distonía cervical leve pero progresiva. Los síntomas mejoran con el descanso y empeoran con el ejercicio. Se agrega temblor de reposo en mano derecha. Al examen: distonía de pie derecho, cifoescoliosis de grado moderado. Leve temblor de reposo en extremidad superior derecha.	No
<b>Venezuela</b> (Navas et al, 2003)	7 / M	Alteración lenta y gradual de su tono postural, que se incrementa con la marcha, con deformación severa al producirse la distonía del cuello (retrocolis) con incurvación pronunciada de la columna. Al examen: hiperextensión del cuello y tendencia a la flexión latero cervical derecha con incurvación pronunciada de la columna. A la bipedestación se observa tórax hiperextendido y puede flexionar la cabeza, con discreta distonía en las extremidades inferiores	No
<b>Argentina</b> (Rolon et al, 2007)	8 / F	Aparición aguda de movimientos involuntarios en miembro inferior izquierdo, invalidante, que causa trastornos en la marcha. Al examen físico: marcha ataxoparética con lordosis lumbar postural y movimiento distónico del miembro inferior izquierdo, involuntario, que empeoraba en el transcurso del día y mejoraba con el sueño. Hiperreflexia rotuliana a predominio izquierdo, reflejos cutaneoabdominales presentes, Babinski presente bilateral, principalmente izquierdo.	No
<b>Argentina</b> (Rossi et al, 2016)	15 / F	Postura anormal del brazo, mano y pie derechos. Diplopía, disartria y disfagia. Fue progresivamente incapaz de alimentarse, vestirse y caminar debido a la progresión de la distonía y al desarrollo de ataxia axial. Historia familiar de escoliosis (hermana menor, tía y abuela maternas). Al examen: disartria cerebelosa, oftalmoparesia externa horizontal y vertical severa, esotropía, leve ptosis izquierda y debilidad muscular facial asimétrica. Hemidistonía del lado derecho, de predominio en miembro superior, con respuesta extensora plantar derecha, clonus e hiperreflexia. Necesita ayuda para caminar debido a una grave ataxia del tronco y de la marcha.	c.3436C>T <i>POLG</i> gene,
<b>Brasil</b> (Scola et al, 2007)	3 / F	Dificultad progresiva para correr. Dificultades para la marcha por contracturas musculares involuntarias sostenidas en miembros inferiores y empeoramiento de los síntomas a medida que avanzaba el día, con alivio tras dormir. Al examen: hipotrofia leve del músculo cuádriceps; fuerza muscular disminuida; bradicinesia; rigidez en todas las extremidades; distonía cervical (anterocolis); distonía distal en miembros superiores e inferiores en reposo exacerbada por la actividad física voluntaria; aumento de los reflejos tendinosos profundos.	(c.68 C>T) y (c.544 C>G) <i>GCHI</i> gene

(página siguiente)

**Tabla 2 (cont).** Casos publicados de distonía respondedora a dopamina incluidos en revisión sistemática con resumen de resultados.

País (Autores, año)	Edad de inicio/ Sexo	Cuadro clínico	Estudio genético
Brasil (Souza et al, 2008)	Probando: 13 /F (9 F /1 M)	Se estudiaron 10 individuos de una misma familia brasileña con DRD. El probando, mujer joven diagnosticada cuando tenía 13 años. Antecedentes de varios casos de andar de puntillas, alteración de la marcha, parkinsonismo, rigidez y calambres en los miembros inferiores.	Si. <i>GCHI</i> gene,
Brasil (Camargos et al, 2008)	4, 7, 4, 8, 4 , 7, 2 (2 F /5 M)	7 pacientes típicos con DRD (2 mujeres y 5 hombres) de 6 familias no emparentadas. La edad promedio de inicio fue de $5,1 \pm 2$ años. Todos los pacientes exhibieron fluctuación diurna y respuesta excepcional de L-dopa. Los estudios de imagen fueron normales. En todos los casos, el primer síntoma fue una discapacidad para la marcha que progresó a una distonía generalizada.	Si. <i>GCHI</i> gene,

llegando a describirse en dos casos, una demora de aproximadamente 20 años entre el inicio de síntomas y el diagnóstico (9,11). El compromiso inicial de una extremidad, específicamente miembro inferior, ha sido descrito como parte de la forma clásica de DRD, así como las fluctuaciones diurnas. A pesar de que no todos los casos descritos contaron con estudio genético, el mayor porcentaje estuvo en relación con variantes patogénicas en el gen *GCHI*, el más frecuentemente asociado a esta entidad a nivel global(24). La respuesta favorable a dosis bajas de levodopa fue descrita en la mayoría de los casos. Se ha reportado la necesidad de dosis inferiores a 300mg/día en las DRD asociadas a *GCHI*(25), genotipo predominante en los pacientes descritos.

### Etiopatogenia

Las DRD son enfermedades hereditarias asociadas principalmente a disfunción de algunas proteínas/enzimas ligadas al metabolismo de la dopamina. En la síntesis de dopamina participan múltiples enzimas, siendo la Tirosina Hidroxilasa (TH), junto a su cofactor, la tetrahidrobiopterina (BH4), la que cataliza la conversión de tirosina a L-dopa. El trifosfato de guanosina (GTP) es el precursor de la síntesis de BH4 y la ciclohidrolasa I de GTP (GTP-CH-I) es la enzima que cataliza la conversión de GTP en trifosfato de 7,8-dihidroneopterina que posteriormente se convierte en 6-piruvoiltetrahydropterina mediante la 6-piruvoiltetrahydrobiopterina sintasa (PTPS). La enzima sepiapterina reductasa (SPR) finalmente convierte la 6-piruvoiltetrahydropterina en BH4(26). Variantes

patogénicas en los genes que codifican las enzimas GTP-CH-1 (24,27), tirosina hidroxilasa (28), sepiapterina reductasa (29), la 6-piruvoiltetrahydropterina sintasa (30) y la dihydropterina reductasa (31,32) han sido asociadas a formas clínicas de DRD (figura 3).

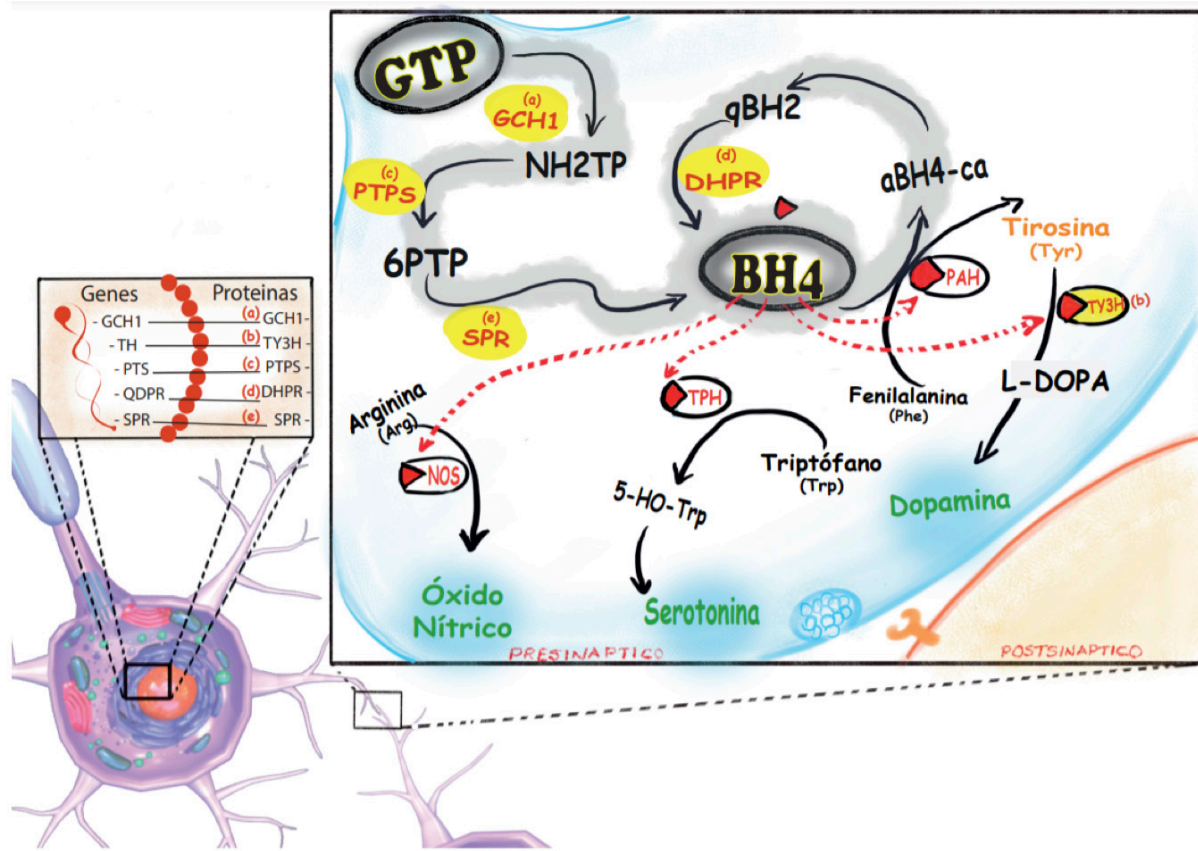
### Genes asociados a DRD

El gen *GCHI* (14q22.2) es el más frecuentemente asociado a DRD. Este gen, identificado en 1994, codifica la enzima GTP ciclohidrolasa 1 o GTP-CH-1, tiene 6 exones y abarca aproximadamente 30 kb (33). Se han descrito alrededor de 69 variantes patogénicas(34). Las variantes asociadas a DRD, codifican una proteína *CGHI* deficiente o inexistente, generando una cascada de reacciones que afectan la biosíntesis de dopamina(27).

El gen *TH* (11p15.5) es el segundo gen más frecuentemente asociado a DRD. Este gen codifica la enzima tirosina hidroxilasa y comprende 14 exones y 8.5 kb. Se han descrito alrededor de 50 variantes patogénicas asociadas a distonía y parkinsonismo (34).

El gen *SPR* (2p13.2) codifica la proteína sepiapterina reductasa y comprende 3 exones y 4.8 kb (29). Se han descrito 24 variantes patogénicas de este gen (34). Estas variantes afectan la codificación de la proteína sepiapterina reductasa disminuyendo la síntesis de BH4, con acumulación de BH2 y sepiapterina en el sistema nervioso central(35,36).





**Figura 3.** Biosíntesis de BH4 y neurotransmisores monoaminas. Modificado, adaptado y traducido de Wijemanne, S. & Jankovic, J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity (2015). GTP: guanina trifosfato, BH4: tetrahydrobiopterina, NOS: óxido nítrico sintasa, TPH: triptófano hidroxilasa, PAH: Fenilalanina hidroxilasa.

El gen *PTS* (11q23.1) comprende 6 exones y 8 Kb. Este gen codifica la 6-piruvil-tetrahydropterina sintasa, enzima involucrada en la biosíntesis de tetrahydrobiopterina (BH4)(34).

El gen *QDPR* (4p15.32) comprende 7 exones. Codifica la enzima dihidropterina reductasa, componente esencial de los sistemas de hidroxilación de aminoácidos aromáticos dependientes de pterina. Se han descrito 51 variantes patogénicas de este gen (34).

Se ha propuesto que variantes en el gen *POLG* (15q26.1) estarían relacionadas con DRD (37). Este gen comprende 23 exones y 18.5 Kb, codifica la enzima ADN polimerasa subunidad gamma-1, implicada en la replicación mitocondrial(34).

Desde el punto de vista anatomopatológico, un par de estudios post mortem han mostrado disminución de

neuromelanina pero adecuado conteo y morfología de células de la sustancia negra o locus níger (38,39).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las DRD se caracterizan por distonía como signo predominante, con distribución y severidad variables. Existe superposición de síntomas y signos entre las formas clínicas de DRD; sin embargo, la edad de inicio, el fenotipo clínico y el grado de respuesta a la levodopa puede diferir entre éstas. Entre las características clínicas más frecuentes de esta entidad destacan: a) distonía de extensión y severidad variable con fluctuaciones diurnas en la mayoría de los casos, b) inicio precoz, habitualmente en la niñez con alteración de la marcha; en las formas de inicio en la adultez pueden presentarse con distonías focales o parkinsonismo aislado, c) coexistencia de síntomas parkinsonianos y d) muy buena respuesta a dosis bajas de levodopa.

**Tabla 3.** Clasificación de DRD por fenotipo

Fenotipo de DRD	Definición	Características clínicas			Trastornos de deficiencias enzimáticas
		Edad de inicio	Síntomas	Respuesta a levodopa	
DRD clásica	Trastornos no neurodegenerativos causado por defectos genéticos que involucran el sistema dopaminérgico nigroestriatal con manifestaciones cardinales.	Niñez-Adolescencia	Distonía generalizada (inicio usual en miembros inferiores) asociada a fluctuación diurna, parkinsonismo.	Buena, “dramática” respuesta a bajas dosis, complicaciones motoras raras.	DYT/PARK- <i>GCHI</i> DYT/PARK- <i>TH</i> DYT/PARK- <i>SPR</i>
DRD plus	Trastornos no neurodegenerativos, causados por defectos genéticos que involucran el sistema dopaminérgico nigroestriatal con respuesta a la dopa, más características adicionales que no se ven en DRD.	Infancia	Distonía generalizada con fluctuación diurna, hipotonía, parkinsonismo, crisis oculogiras, crisis epilépticas, retraso del desarrollo, ptosis, hipertermia recurrente, mioclonías.	Ausente, leve o moderada respuesta. Complicaciones motoras a largo plazo.	DYT/PARK- <i>GCHI</i> DYT/PARK- <i>TH</i> DYT/PARK- <i>SPR</i> DYT/PARK- <i>PTS</i> DYT/PARK- <i>QDPR</i>

Modificado y traducido de Lee W.-W. Expanding the Spectrum of Dopa-Responsive Dystonia (DRD) and Proposal for New Definition: DRD, DRD-plus, and DRD Look-alike. *Journal of Korean medical science*, 2018.

De acuerdo a la edad de inicio de síntomas y coexistencia de síntomas atípicos se ha propuesto clasificar a las DRD en tres formas clínicas: DRD clásica, DRD con parkinsonismo y DRD de inicio temprano(1). Se ha propuesto además, en contraposición a la DRD clásica, aplicar el término “DRD-plus” (Tabla 3) para las distonías primarias de inicio habitualmente infantil, con poca respuesta a levodopa y que asocian síntomas atípicos como distonía generalizada con fluctuación diurna, hipotonía, parkinsonismo, crisis oculogiras, crisis epilépticas, retraso del desarrollo, ptosis, hipertermia recurrente, mioclonías, entre otros(40).

Aunque hay superposición de síntomas entre las formas genéticas de DRD, algunas manifestaciones clínicas pueden asociarse más a algunas formas específicas de DRD (Tabla 4):

### DYT/PARK- *GCHI* autosómico dominante

También llamada enfermedad de Segawa o distonía progresiva hereditaria con fluctuación diurna marcada, es la forma clínica mejor caracterizada de las DRD(24,27,41). Es una distonía de inicio en la niñez o adolescencia, con compromiso inicial en un miembro inferior (típicamente con postura en flexión-inversión del pie) y posterior generalización. Se ha descrito una mayor frecuencia en mujeres, con incidencias de hasta 25 veces más frecuentes respecto de su frecuencia en varones(5,27). Los varones con DRD suelen tener un inicio más tardío y un fenotipo de menor severidad(42). Se describe fluctuación diurna de la distonía, con exacerbación de síntomas con el ejercicio y mejoría tras el descanso nocturno. Las fluctuaciones diurnas suelen atenuarse con la edad y progresión de la enfermedad (19,20). La enfermedad

**Tabla 4.** Características clínicas de DRD según gen implicado.

Gen implicado	Deficiencia enzimática	Patrón de herencia	Edad de inicio	Otras características clínicas	Respuesta a levodopa
<i>GCHI</i>	GTP-ciclohidrolasa 1	Autosómico dominante	8.5 años en promedio	Desarrollo motor inicial normal, parkinsonismo, escoliosis, ansiedad, desórdenes del sueño	Excelente y sostenida
<i>GCHI</i>	GTP-ciclohidrolasa 1	Autosómico recesivo	<6 meses	Espasticidad, crisis oculógiras, desórdenes del sueño	Excelente y sostenida a dosis altas
<i>TH</i>	Tirosina hidroxilasa	Autosómico recesivo	Nacimiento-5 años	Síndrome progresivo rígido-acinético con distonía (Tipo A), encefalopatía compleja (Tipo B), temblor, espasticidad, ptosis, disfunción autonómica, hipotonía, discapacidad intelectual	Buena respuesta, pero puede ser incompleta, discinesias inducidas por levodopa frecuentes
<i>SPR</i>	Sepiapterina reductasa	Autosómico recesivo	Nacimiento-6 años	Crisis oculógiras, disautonomía, retraso del desarrollo, microcefalia, discapacidad intelectual, parkinsonismo, trastornos del sueño	Buena respuesta pero puede ser parcial
<i>PTS</i>	6-piruvil-tetrahydropterina sintasa	Autosómico recesivo	Nacimiento-temprana	Crisis epilépticas, espasticidad, déficits cognitivos leves	Marcada respuesta
<i>QDPR</i>	Dihidropterina reductasa	Autosómico recesivo	Nacimiento-temprana	Distonía, hipotonía axial, epilepsia, compromiso cognitivo y crisis oculógiras	Buena respuesta

Tomado y modificado de Wijemanne, S. & Jankovic, J. *Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity* Nat. Rev. Neurol. Advance, 2015.

se caracteriza por la excelente respuesta a dosis bajas de levodopa(24).

La DYT/PARK-*GCHI* también puede presentarse con parkinsonismo, crisis oculógiras y síntomas no motores variables. El parkinsonismo es especialmente común en pacientes con edad de inicio después de los 15 años de edad(41,42). La presencia de crisis oculógiras es un hallazgo muy infrecuente(27). Otras características atípicas incluyen hipotonía generalizada con debilidad proximal, reflejos osteotendinosos exacerbados y mioclonías(27,44–46). Los síntomas no motores incluyen alteraciones del sueño, ansiedad

generalizada y agorafobia(43,47). Aunque no se describe afección cognitiva, las estimaciones de CI suelen estar debajo del promedio (48).

#### **DYT/PARK- *GCHI* autosómica recesiva**

Esta forma tiene un inicio de síntomas más temprano con evolución más severa. La presentación clínica puede incluir distonía, hipotonía axial, rigidez de inicio neonatal, temblor, episodios oculógiros. La dosis de levodopa requerida suele ser más elevada que en la forma dominante (49).

**Tabla 5.** Diagnóstico diferencial en DRD.

Formas clínicas	Diagnósticos diferenciales
DRD clásica	Otras distonías primarias (p.ej. DYT1) Ataxia espinocerebelosa tipo 3
DRD con parkinsonismo	Enfermedad de Parkinson juvenil Paraplejía espástica hereditaria Ataxia telangiectasia Formas genéticas de EP con distonía: PARK- <i>Parkin</i> , PARK- <i>LRRK2</i> , PARK- <i>PINK1</i> , PARK- <i>DJI</i> , PARK- <i>SNCA</i> , PARK- <i>ATP13A2</i> , DYT/PARK- <i>PLA2G6</i>
DRD atípica de inicio temprano	Epilepsia Desorden metabólico Desorden mitocondrial Encefalopatías hipóxico-isquémicas Parálisis cerebral infantil

Tomado y modificado de Wijemanne, S. & Jankovic, J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity Nat. Rev. Neurol. Advance, 2015.

### DYT/PARK-TH

Es una forma de distonía de herencia autosómica recesiva, considerada el fenotipo más severo del espectro DRD. La presentación clínica es, por lejos, más compleja que en la deficiencia de GTP-CH-1. Se han identificado dos fenotipos principales: un síndrome progresivo rígido-acinético y distonía (tipo A) y encefalopatía progresiva con inicio neonatal (tipo B). El tipo A ocurre usualmente antes del año (rango de 2 meses-5 años), con distonía focal que progresa rápidamente y obliga al uso de silla de ruedas en pocos años. En infantes, la rigidez e hipocinesia es la presentación principal. El tipo B se presenta al nacimiento o pocas semanas tras éste, progresando rápidamente. Estos pacientes presentan también hipocinesia, hipotonía asociada a distonía, temblor y mioclonías. Con frecuencia muestran compromiso cognitivo y disfunción autonómica(50).

### DYT/PARK-SPR

Es una forma de distonía de herencia autosómica recesiva. Este desorden puede presentarse como distonía de acción con fluctuaciones diurnas, parkinsonismo de inicio temprano, disautonomía, hipotonía, retraso global del desarrollo y crisis oculogiras (75% de los casos), esta última característica orienta el diagnóstico. La edad de inicio fluctúa entre el nacimiento y los 6 años (usualmente antes de los 12 meses). La mayoría de los casos responden bien a dosis bajas de levodopa, aunque hay algunos con respuesta parcial(51).

### DYT/PARK-PTS

Forma de distonía autosómica recesiva que inicia en el nacimiento o infancia temprana y compromete inicialmente miembros inferiores. Otras características habituales en esta forma de DRD son las crisis epilépticas, espasticidad y compromiso cognitivo leve. Se reporta una respuesta marcada y sostenida a levodopa(30).

### DYT/PARK-QDPR

Es un trastorno autosómico recesivo, puede presentarse con distonía, hipotonía axial, epilepsia, compromiso cognitivo y crisis oculogiras (31,32).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de DRD puede ser complicado debido a la superposición de fenotipos, por lo que los estudios complementarios son de gran ayuda. El tiempo medio desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico es de 13.5 años, según una revisión de 576 casos notificados entre 1952 y 2011(41).

Al establecer el diagnóstico de DRD debemos considerar:

- 1) Características clínicas sugestivas de DRD que en el caso de DYT/PARK-*GCHI* son distonía de comienzo en la niñez tras un desarrollo inicial normal, compromiso inicial en miembro inferior con alteraciones de la marcha y predisposición

a caídas, reflejos osteotendinosos exacerbados en miembros inferiores, cognición normal, fluctuaciones diurnas variables que atenúan con la edad, parkinsonismo de inicio tardío con temblor predominantemente postural y ausencia de alteraciones cerebelosas, sensitivas o autonómicas. Las otras formas de DRD, tienen algunas características particulares ya descritas en la sección de manifestaciones clínicas.

- 2) Respuesta a la levodopa. La mayoría de los casos de DRD tienen respuesta total o casi total a dosis bajas de levodopa administrada por vía oral, incluso cuando se inicia luego de muchos años de enfermedad (52).
- 3) Pruebas bioquímicas. Algunas pruebas de metabolismo de las catecolaminas como el test de sobrecarga de fenilalanina pueden ser útiles, principalmente cuando la punción lumbar y el análisis de líquido cefalorraquídeo no es posible. Esta prueba consiste en administrar 100mg/Kg de fenilalanina y medir posteriormente la relación fenilalanina/tirosina en sangre en distintos intervalos de tiempo. En individuos con deficiencia de GTP-CH-1 y de PTP sintasa, se encuentran valores incrementados de este relación en sangre una o dos horas posteriores a la administración de fenilalanina(53).
- 4) Cultivo de fibroblastos cutáneos. La evaluación de la actividad de GTP-CH-I en fibroblastos estimulados por citocinas también puede ser apropiada si las pruebas son negativas o no concluyentes, encontrándose actividad reducida(54).
- 5) Neuroimágenes. La resonancia magnética de encéfalo no muestra lesiones estructurales. El valor del PET y SPECT es limitado, ayudando a diferenciar DRD de EP juvenil; en EP juvenil se observa una reducción de la captación de fluorodopa a nivel de putamen de aproximadamente 50% con relación a controles sanos, lo que no sucede en DRD (55,56).
- 6) Estudio de LCR. En lactantes con encefalopatía o una presentación atípica de DRD, dosajes de ácido homovanílico (HVA), ácido 5-hidroindolacético, neopterina y biopterina pueden apoyar el diagnóstico de alguna forma de DRD(1). En casi todas las deficiencias de BH4 se encuentran concentraciones reducidas de ácido homovanílico (HVA) y 5-hidroindolacético (5-HIAA), metabolitos de dopamina y serotonina respectivamente, excepto en la deficiencia de tirosina hidroxilasa donde el 5-HIAA es normal. Por otro lado, las pterinas se encuentran muy

reducidas en la deficiencia de GTP-ciclohrolasa-1 y normales en el déficit de tirosina hidroxilasa. La biopterina es baja y la neopterina alta en el déficit de 6-piruvilhidropterina sintasa mientras que las concentraciones de biopterina son muy altas en la deficiencia de sepiapterina reductasa.

- 7) Estudio genético. Es el estudio estándar para diagnosticar DRD. Se recomienda estudio de paneles multigénicos para DRD, o secuenciación exómica o genómica. Los estudios dirigidos de un gen específico, no se recomiendan, salvo sospecha específica para un gen o si hay antecedente de familiar afectado con variante genética conocida.

Si la clínica es altamente sugestiva, no debe excluirse el diagnóstico de DRD a pesar de no obtener un diagnóstico bioquímico o genético confirmatorio.

### Diagnóstico diferencial

Los desórdenes y trastornos por considerar en el diagnóstico diferencial se resumen en la Tabla 5. Uno de los principales diagnósticos diferenciales es la enfermedad de Parkinson juvenil, sin embargo, algunas características clínicas permiten orientar el diagnóstico. A diferencia de DRD, en EP juvenil el inicio antes de los 8 años es muy infrecuente, la predominancia es en varones con presencia de periodos “off”, las dosis de levodopa requeridas son moderadas a altas y de presentarse, las discinesias son prominentes.

En las formas de inicio precoz o infantil, suelen confundirse también con parálisis cerebral, paraplejía espástica hereditaria, pie caído aislado y trastornos psicógenos de la marcha (42,57,58).

### Manejo de las DRD

#### *Tratamiento farmacológico*

El tratamiento de las DRD se basa en la administración de levodopa. Las dosis exactas de levodopa, los regímenes y respuesta al tratamiento dependen de la naturaleza o severidad del tipo de DRD. En DRD por deficiencia enzima GTP- ciclohrolasa 1 la respuesta es dramáticamente buena (25). La dosis recomendada de levodopa en niños menores de 6 años es 0.5–1 mg/kg/día; si no hay respuesta y con sospecha persistente se debe incrementar la dosis gradualmente hasta 10mg/Kg/día (1,59). En niños mayores de 6 años o adultos es de 25-50mg/día, pudiendo aumentar progresivamente la dosis a 300mg/día. El beneficio



máximo en general se logra con dosis inferiores a 300mg/día de levodopa (25). Es recomendable mantener el tratamiento por al menos 2 a 3 meses en casos asociados con crisis oculogiras, distonía focal, y generalizada, parkinsonismo y encefalopatía, ya que el tratamiento tarda en hacer efecto en este grupo de pacientes (59). Las discinesias y las fluctuaciones motoras asociadas a uso de levodopa son raras en DRD, sin embargo de presentarse puede utilizarse la amantadina a dosis de 4-6 mg/Kg/día (25). Los anticolinérgicos pueden considerarse de segunda línea en la deficiencia autosómica dominante de GTP-ciclohidrolasa 1, recomendándose dosis iniciales de trihexifenidil de 2mg/día (25).

Los agonistas dopaminérgicos son fármacos recomendados como segunda línea en DRD causada por deficiencia autosómica recesiva de GTP-ciclohidrolasa 1, PTP sintasa y dihidropterina reductasa (25). En estos casos, donde los niveles de fenilalanina en sangre se encuentran elevados, se recomienda BH4 como suplemento al tratamiento, pudiendo iniciar con dosis de 1-2 mg/kg/día. El objetivo es mantener los niveles de fenilalaninemia por debajo de 120  $\mu$ mol/l. El uso de 5-HTP, un precursor de serotonina, puede ser beneficioso en síntomas como trastornos del sueño, alteraciones gastrointestinales; se deben considerar sus efectos adversos más frecuentes como náuseas, vómitos, dolor abdominal, entre otros (25).

### ***Tratamiento no farmacológico***

El tratamiento no farmacológico incluye rehabilitación física a fin de mejorar la postura y evitar contracturas musculares. Puede requerirse la evaluación por traumatología y ortopedia en el caso de escoliosis ocasionada por las posturas anormales. El impacto psicosocial que ocasiona hace necesaria la evaluación por servicios de salud mental. No existen estudios sobre el beneficio clínico de los tratamientos neuroquirúrgicos en esta entidad, sin embargo, un trabajo sugiere que la estimulación cerebral profunda (DBS) de globo pálido interno puede ser beneficiosa en pacientes seleccionados (60).

### **Asesoramiento genético**

El asesoramiento genético en DRD se basa en la información del gen y tipo de variante involucrados, el patrón de herencia, penetrancia, riesgos de recurrencia y fenotipo. La DRD por deficiencia de ciclohidrolasa 1 de GTP (DYT/PARK-GCH1) tiene dualidad en el patrón de herencia, pudiendo ser autosómico

dominante con penetrancia incompleta o autosómico recesivo. Cuando la variante genética del probando corresponde con un patrón de herencia AD, el riesgo de recurrencia para la siguiente generación es 50%. Habitualmente uno de los progenitores es heterocigoto (portador), pero también existen casos de novo en los que la recurrencia en su descendencia es semejante. Si la variante genética se condice con una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo, tanto en el caso del gen *GCHI* como en el resto de los genes (*TH*, *SR*, *PTS*) relacionados con DRD, los padres usualmente serían portadores de variantes en heterocigosis, implicando un riesgo de recurrencia de 25% en cada miembro de su descendencia; si el probando pudiese tener descendencia, este heredaría una de las variantes a su proge. Otros escenarios que necesitarán diferentes abordajes son el asesoramiento prenatal y preconcepcional, necesitando analizarse cada caso para planificar las sesiones necesarias para cumplir los objetivos del asesoramiento.

### **CONCLUSIONES**

Las DRD son un grupo de distonías primarias, clínica y genéticamente heterogéneo. La sospecha clínica precoz es de vital importancia dada su respuesta favorable a levodopa. Los casos reportados en Latinoamérica comparten las características descritas en la literatura.

### **Correspondencia**

Elison Sarapura-Castro  
Centro de Investigación Básica en Neurogenética,  
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas  
Jr. Ancash 1271, 15072, Lima, Perú.  
Correo electrónico: elison.sarapura.c@incngen.org.pe

*Financiamiento:* Revisión financiada por los autores con apoyo logístico del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

*Conflictos de interés:* Los autores declaran no tener conflictos de interés para con esta publicación.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(7):414–24.
2. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol*. 1976;14:215–33.

3. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol*. 1988;50:377–84.
4. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force: Nomenclature of Genetic Movement Disorders. *Mov Disord*. 2016 ;31(4):436–57.
5. 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;45:81–4.
6. Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. Delineation of the clinical syndrome and clues to pathogenesis. *Adv Neurol*. 1993;60:577–85.
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Med*. 2009;6(7):e1000100.
8. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid-Based Med*. 2018;23(2):60–3.
9. Andrade SM, Oliveira EA de. Distonia Responsiva à Levodopa: estudo de caso. *Rev Neurociências*. 2011;19(1):98–103.
10. Araújo A de Q-C, Miranda SBM. Segawa's disease: L-dopa responsive progressive dystonia, a case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993;51:532–6.
11. Couto CM, Vargas AP, Dos Santos Coimbra F, de Assis Cunha OL, Braga LW. A Severe L-Dopa responsive dystonia with slow and continuous improvement in a patient with a novel mutation in the tyrosine hydroxylase gene. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 1;6(6):486–7.
12. GherPELLI JL, Nagae LM, Diament A. DOPA-sensitive progressive dystonia of childhood with diurnal fluctuations of symptoms: a case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53(2):298–301.
13. Lucena R, Cardoso E, Melo A. Levodopa responsive dystonia secondary to virus encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67:297–8.
14. Micheli F, Pardal MF, Gatto E, Paradiso G. Dopa-responsive dystonia masquerading as idiopathic kyphoscoliosis. *Clin Neuropharmacol*. 1991; 14(4): 367–71.
15. Rolón ML, Yalj S, Alabart N, Menzano E. Distonia sensible a L-Dopa: enfermedad de Segawa. *Arch Argent Pediatr*. 2007;542–4.
16. Rossi M, Medina Escobar A, Radrizzani M, Tenenbaum S, Perandones C, Merello M. Dystonia in a Patient with Autosomal-Dominant Progressive External Ophthalmoplegia Type 1 Caused by Mutation in the POLG Gene. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;4(2):266–9.
17. Scola RH, Carducci C, Amaral VG, Lorenzoni PJ, Teive HAG, Giovanniello T, et al. A novel missense mutation pattern of the GCH1 gene in dopa-responsive dystonia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(4B):1224–7.
18. Souza CP, Valadares ER, Trindade ALC, Rocha VL, Oliveira LR, Godard ALB. Mutation in intron 5 of GTP cyclohydrolase 1 gene causes dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome) in a Brazilian family. *Genet Mol Res GMR*. 2008;7(3):687-94.
19. Camargos ST, Cardoso F, Momeni P, Gianetti JG, Lees A, Hardy J, et al. Novel GCH1 mutation in a Brazilian family with dopa-responsive dystonia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008;23(2):299–302.
20. Cersósimo R. Enfermedad de Segawa: Caso Familiar. *Med Infant*. 2005; 12(3): 228-9.
21. Giupponi Silva R. Efeitos da cinesioterapia sobre o equilíbrio e a marcha de uma paciente com distonia de Segawa. *J Health Sci Inst*. 2017;35(4):276-80.
22. Navas L, Vásquez A, Gudiño M, Vásquez B. Distonia de Segawa. A propósito de un caso. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*. 2003; 66(1):33-35. (Citado el 13 de noviembre del 2021) Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=24068>
23. Grippo J, La Fuente A, Corral MS, Grippo T. Hereditary progressive levodopa sensible: Segawa syndrome. *Rev Neurol*. 2002; 34(10): 933-936.
24. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet*. 1994;8(3):236–42.
25. Kim R, Jeon B, Lee W-W. A Systematic Review of Treatment Outcome in Patients with Dopa-responsive Dystonia (DRD) and DRD-Plus. *Mov Disord Clin Pract*. 2016; 3(5):435–42.
26. 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;15:126.
27. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa Disease). *Ann Neurol*. 2003;54 Suppl 6):S32-45.
28. Dong H-Y, Feng J-Y, Yue X-J, Shan L, Jia F-Y. Dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency: Three cases report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21753.
29. Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzaga-Jauregui C, Newsham I, et al. Whole-genome sequencing for optimized patient

- management. *Sci Transl Med.* 2011;3(87):87re3. doi: 10.1126/scitranslmed.3002243
30. Hanihara T, Inoue K, Kawanishi C, Sugiyama N, Miyakawa T, Onishi H, et al. 6- Pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency with generalized dystonia and diurnal fluctuation of symptoms: a clinical and molecular study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1997;12(3):408–11.
  31. Takahashi Y, Manabe Y, Nakano Y, Yunoki T, Kono S, Narai H, et al. Parkinsonism in Association with Dihydropteridine Reductase Deficiency. *Case Rep Neurol.* 2017;9(1):17–21.
  32. Gowda VK, Vegda H, Benakappa N, Benakappa A. Dihydropteridine Reductase Deficiency: A Treatable Neurotransmitter Movement Disorder Masquerading as Refractory Epilepsy Due to Novel Mutation. *Indian J Pediatr.* 2018;85(9):812–3.
  33. Ichinose H, Ohye T, Matsuda Y, Hori T, Blau N, Burlina A, et al. Characterization of mouse and human GTP cyclohydrolase I genes. Mutations in patients with GTP cyclohydrolase I deficiency. *J Biol Chem.* 1995;270(17):10062–71. doi: 10.1074/jbc.270.17.10062
  34. ClinVar. SPR Gene. Maryland: Centro Nacional para la Información Biotecnológica; 2020. (Citado el 13 de noviembre del 2021) Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SPR\[gene\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SPR[gene])
  35. Blau N, Bonafé L, Thöny B. Tetrahydrobiopterin deficiencies without hyperphenylalaninemia: diagnosis and genetics of dopa-responsive dystonia and sepiapterin reductase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2001;74(1–2):172–85.
  36. Bonafé L, Thöny B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet.* 2001; 69(2):269–77. doi: 10.1086/321970
  37. Qiu J, Kumar KR, Watson E, Ahmad K, Sue CM, Hayes MW. Dystonia Responsive to Dopamine: POLG Mutations Should Be Considered If Sensory Neuropathy Is Present. *J Mov Disord.* 2021;14(2):157–60.
  38. Rajput AH, Gibb WR, Zhong XH, Shannak KS, Kish S, Chang LG, et al. Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in a case. *Ann Neurol.* 1994;35(4):396–402.
  39. Gröttsch H, Pizzolato G-P, Ghika J, Schorderet D, Vingerhoets FJ, Landis T, et al. Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with a new genetic locus, DYT14. *Neurology.* 2002;58(12):1839–42.
  40. Lee W-W, Jeon B, Kim R. Expanding the Spectrum of Dopa-Responsive Dystonia (DRD) and Proposal for New Definition: DRD, DRD-plus, and DRD Look-alike. *J Korean Med Sci.* 2018;33(28):e184.
  41. Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-Responsive Dystonia Revisited: Diagnostic Delay, Residual Signs, and Nonmotor Signs. *Arch Neurol.* 2012;69(12):1558–62.
  42. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):839–45.
  43. Van Hove JLK, Steyaert J, Matthijs G, Legius E, Theys P, Wevers R, et al. Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 ;77(1):18–23.
  44. Kong CK, Ko CH, Tong SF, Lam CW. Atypical presentation of dopa-responsive dystonia: generalized hypotonia and proximal weakness. *Neurology.* 2001; 57(6):11214.
  45. Furukawa Y, Guttman M, Sparagana SP, Trugman JM, Hyland K, Wyatt P, et al. Dopa-responsive dystonia due to a large deletion in the GTP cyclohydrolase I gene. *Ann Neurol.* 2000;47(4):517–20.
  46. Leuzzi V, Carducci C, Carducci C, Cardona F, Artiola C, Antonozzi I. Autosomal dominant GTP-CH deficiency presenting as a dopa-responsive myoclonus-dystonia syndrome. *Neurology.* 2002; 59(8):1241–3.
  47. Timmers ER, Kuiper A, Smit M, Bartels AL, Kamphuis DJ, Wolf NI, et al. Non-motor symptoms and quality of life in dopa-responsive dystonia patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;45:57–62.
  48. López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA, Martínez-Gual E, Camino-León R, Mateos-González ME, et al. Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol.* 2011;258(12):2155–62.
  49. Opladen T, Hoffmann G, Hörster F, Hinz A-B, Neidhardt K, Klein C, et al. Clinical and biochemical characterization of patients with early infantile onset of autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011;26(1):157–61.
  50. Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg E-J, 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;133(Pt 6):1810–22.
  51. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, Chang R, Gasperini S, Saletti V, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol.* 2012;71(4): 520–30.
  52. Harwood G, Hierons R, Fletcher NA, Marsden CD. Lessons from a remarkable family with dopa-responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 ;57(4):460–3.

53. Opladen T, Hoffmann GF, Kühn AA, Blau N. Pitfalls in phenylalanine loading test in the diagnosis of dopa-responsive dystonia. *Mol Genet Metab.* 2013;108(3):195–7.
54. Bonafé L, Thöny B, Leimbacher W, Kierat L, Blau N. Diagnosis of dopa-responsive dystonia and other tetrahydrobiopterin disorders by the study of biopterin metabolism in fibroblasts. *Clin Chem.* 2001;47(3):477–85.
55. Sawle GV, Leenders KL, Brooks DJ, Harwood G, Lees AJ, Frackowiak RS, et al. Dopa-responsive dystonia: [18F]dopa positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1991; 30(1): 24–30.
56. Turjanski N, Bhatia K, Burn DJ, Sawle GV, Marsden CD, Brooks DJ. Comparison of striatal 18F-dopa uptake in adult-onset dystonia-parkinsonism, Parkinson's disease, and dopa-responsive dystonia. *Neurology.* 1993;43(8):1563–1563.
57. Giri S, Naiya T, Roy S, Das R, Wali G, Das S, et al. A Compound Heterozygote for GCH1 Mutation Represents a Case of Atypical Dopa-Responsive Dystonia. *J Mol Neurosci.* 2019;1;68:1–7.
58. Kulshreshtha D, Maurya PK, Singh AK, Thacker AK. Dopa-responsive Dystonia in a Child Misdiagnosed as Cerebral Palsy. *J Pediatr Neurosci.* 2017;12(2):172–3.
59. Randby H, Salvador CL, Oppebøen M, Skogseid IM, Koht J. Dopa-responsive dystonia. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2018; 138(19). doi: 10.4045/tidsskr.17.0595
60. Dong W, Luo B, Qiu C, Jiang X, Qu X, Zhang L, et al. Deep Brain Stimulation for the Treatment of Dopa-Responsive Dystonia: A Case Report and Literature Review. *World Neurosurg.* 2020 Apr;136:394-398. e5.

Recibido: 16/11/2021

Aceptado: 08/02/2022