

Distonia Responsiva à Levodopa: estudo de caso

Dopa-responsive Dystonia: case report

Suellen Marinho Andrade¹, Eliane Araújo de Oliveira²

RESUMO

Introdução. Distonia Responsiva à Levo-dopa (DRD), também conhecida como síndrome de Segawa, caracteriza-se clinicamente por uma excelente resposta ao tratamento com doses baixas de levodopa e é causada por mutação do gene GCH 1. **Relato de Caso.** Descreve-se o caso de uma paciente, 31 anos, sexo feminino, que apresentou sintomas neurológicos aos 10 anos de idade, com postura anormal e dificuldade para caminhar. Foi diagnosticada e tratada como escoliose congênita. Avaliação posterior do quadro mostrou piora dos sintomas, com flutuações diurnas, levando à suspeita de DRD. Todas as imagens diagnósticas e exames laboratoriais foram normais. A resposta à Levodopa com doses mais baixas (60 mg/dia) foi excelente. **Conclusão.** A DRD mostra uma excelente resposta à administração de levo-dopa, com dramática melhora clínica, e a normalização da condição neurológica é mantida durante longo período.

Unitermos. Distonia, Levodopa, Transtornos Motores.

Citação. Andrade SM, Oliveira EA. Distonia Responsiva à Levo-dopa: estudo de caso.

ABSTRACT

Introduction. Dopa-Responsive Dystonia (DRD), also known as Segawa's syndrome, is clinically characterized by an excellent response to treatment with low doses of levodopa and caused by mutation of the GCH 1 gene. **Case Report.** A 31-year-old-female, presented neurological symptoms at 10 years of age, with abnormal posture and difficulty in gait. Was diagnosed and managed as congenital scoliosis. Subsequent evaluation revealed progressive symptoms with diurnal fluctuations leading to suspicion of DRD. All image diagnosis and laboratory test were normal. Levodopa response, with lower doses (60 mg/day), was excellent. **Conclusions.** DRD shows excellent response to administration of low doses of levo-dopa, with dramatic clinical improvement and normalization of the neurological condition that are maintained for long periods.

Keywords. Dystonia, Levodopa, Movement Disorders.

Citation. Andrade SM, Oliveira EA. Dopa-responsive Dystonia: Case Report.

Trabalho realizado no Núcleo de Pesquisas em Ciências do Movimento Humano, da Universidade Federal da Paraíba-UFPB, João Pessoa-PB, Brasil.

1. Fisioterapeuta, Núcleo de Pesquisas em Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa-PB, Brasil.
2. Fisioterapeuta, Doutora Em Actividad Física y Salud pela Universidade de Granada, Espanha. Professor Adjunto da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa-PB, Brasil.

Endereço para correspondência:

Suellen M Andrade
R Rejane Freire Correia, 88, Apt 501, Bancários
CEP 58052-197, João Pessoa-PB, Brasil.
E-mail: suellenandrade@gmail.com

Relato de Caso

Recebido em: 04/08/09

Aceito em: 01/03/10

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A distonia pode ser definida como um distúrbio hipercinético do movimento, constituído por contrações involuntárias, que podem ser intermitentes ou constantes, provocando perturbações da postura e alterações na execução dos movimentos. O tônus pode variar em hipotonia, normotonia e hipertonia, e estas variações podem surgir ou piorar em função da intensidade do movimento e do estado emocional do paciente. A distonia, geralmente, diminui ou desaparece durante o sono e a base do transtorno distônico é a contração simultânea de agonistas e antagonistas musculares¹.

Na década de 70, Segawa et al.² descreveram um tipo especial de distonia, caracterizada por flutuações diurnas, que piorava ao longo do dia e melhorava com o sono, e por uma rápida e notável resposta à administração de pequenas doses de levodopa (L-dopa). Atualmente ela é conhecida como Distonia Responsiva à Levodopa (*do inglês, Dopa-Responsive Dystonia - DRD*)³.

Nesta síndrome, há alteração do gene guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa I (GCH₁), responsável pela síntese de tetrabiopterina, localizado no braço longo do cromossomo 14q22.1-q 22.2. Existem duas formas da doença, uma autossômica dominante, com deficiência enzimática de GTP ciclohidrolasa I, e outra autossômica recessiva, com deficiência de tirosina hidroxilase, no sistema nigroestriado dopaminérgico⁴.

As principais características da doença são: surgimento na primeira década de vida; acometimento inicial dos membros inferiores (MMII), provocando alterações na marcha; predominância do sexo feminino; rápida e efetiva melhora do quadro clínico com o tratamento à base de L-dopa. A flutuação diurna dos sintomas é frequente na maioria dos pacientes, contudo, não é considerada uma característica obrigatória da síndrome⁵.

O tratamento destes pacientes é realizado geralmente com baixas doses de Levodopa (L-dopa)³ e o trabalho do fisioterapeuta em pacientes com DRD é tratar o quadro que vai se estabelecendo no decorrer do desenvolvimento desse distúrbio, dando importância

também à sua história natural e às suas características. Por ser uma doença progressiva⁴, as metas objetivadas para esses pacientes são preparar para uma função, manter as já existentes e aprimorar suas qualidades⁶.

A seguir, descreve-se um caso de uma paciente em idade adulta, diagnosticada com DRD, discutindo sua evolução e realizando uma revisão desta síndrome.

Relato de Caso

Para sua execução, o estudo foi submetido à avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba (Protocolo 567/2004). A paciente em questão assinou Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando a realização e a publicação do estudo. Foi respeitada sua autonomia e a garantia do seu anonimato, assegurando sua privacidade quanto a dados confidenciais, como rege a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Mulher de 31 anos, de origem brasileira, sem histórico de doenças prévias importantes, ausência de consanguinidade entre pais e de antecedentes familiares de enfermidades genéticas. Apresentou desenvolvimento normal até os 10 anos, quando começou a adotar uma postura anormal, apresentando dificuldades durante a deambulação. Contudo, só buscou auxílio médico aos 29 anos, sendo diagnosticada por ortopedista com cifoescoliose congênita e encaminhada a um serviço de fisioterapia para tratamento.

Após dois anos de tratamento fisioterapêutico conservador para reeducação postural, e ausência de tratamento medicamentoso, a sintomatologia foi acentuada, exacerbando-se com a atividade e acompanhada de fadiga durante a movimentação, sendo esta diminuída ao final do dia e após períodos de repouso e/ou sono. Devido à piora do quadro, a paciente foi encaminhada a um médico especialista em Neurologia e ao Núcleo de Pesquisas em Ciências do Movimento Humano, da Universidade Federal da Paraíba.

Foram realizados testes de neuroimagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética), imunohistoquímicos, neurofisiológicos, nível de en-

zimas musculares, ceruloplasmina, cupremia, e todos os resultados apresentaram ausência de alterações. Em seguida, foram excluídas a enfermidade de Wilson, paraplegia espástica hereditária e paralisia cerebral.

Durante avaliação, foram utilizados alguns instrumentos para complementação do exame neurológico e funcional, sendo eles: a Escala de Severidade da Fadiga (ESF)⁶, que classifica a fadiga em ausente (de 0 a 26 pontos), leve (de 27 a 39 pontos), moderada (de 40 a 51 pontos) e grave (de 52 a 63 pontos); o Medical Research Council (MRC)⁷, que preconiza a graduação de 0 a 5 para avaliação da força muscular (grau 0 – ausência de contração; grau 1 – contração visível ou palpável; grau 2 – movimento ativo, mas sem vencer a ação da gravidade; grau 3 – movimento ativo vencendo a gravidade; grau 4 – movimento ativo contra grau moderado de resistência; grau 5 – força normal), sendo testados os seguintes músculos: bíceps braquial, deltoide, tríceps braquial, coracobraquial, flexores dos dedos, interósseos, quadríceps femoral, íliopsoas, glúteos (máximo, médio e mínimo), isquiotibiais, adutores e abdutores da coxa, tibial anterior, fibulares longo e curto, flexores plantares e extensor longo do hálux; e a Medida de Independência Funcional (MIF)⁸, que avalia 18 categorias pontuadas entre 1 e 7 e classifica-as de acordo com o nível de independência do indivíduo; a graduação mínima obtida na escala é de 18 pontos (dependência completa) e 126 pontos (máxima independência).

Inicialmente, a paciente apresentou hipotrofia, hipotonia, fadiga durante a realização de movimentos (ESF = 40), redução da força muscular no hemitórax direito, principalmente no membro inferior, além de dificuldade para vestir-se e locomover-se. A postura encontrava-se alterada, com presença de ombros protusos, hiper cifose dorsal, escoliose dextro-convexa, crista ilíaca esquerda mais alta, quadril direito em rotação interna, pé direito equino-varo. Durante análise observacional da marcha, foi observada claudicação, sendo o membro inferior direito arrastado durante a fase de balanço, com queda da pélvis homolateral, indicando fraqueza do glúteo médio na perna direita, acompa-

nhada de pouca flexão do joelho direito. Sensibilidade, reflexos e testes cognitivos apresentaram-se preservados. Não foi observado tremor, durante o repouso e realização de atividades.

Diante do quadro, foi realizado um teste terapêutico, com a administração de 60mg/dia de levodopa à paciente. Após 15 dias, constatou-se excelente resposta e melhora da sintomatologia, confirmando o diagnóstico de distonia responsiva à levodopa.

A dose terapêutica foi mantida e adicionado tratamento fisioterapêutico englobando alongamentos para membros superiores, tronco e membros inferiores; dissociação de cinturas; controle postural; fortalecimento progressivo, com inibição do padrão motor anormal; e reeducação da marcha.

Após três anos de seguimento da terapia aplicada, a paciente apresentou ausência de flutuação diurna dos sintomas, normalização do trofismo e tônus muscular. Houve melhora de parâmetros que se encontravam minorados antes da terapia como fadiga (ESF = 24), orientação postural (redução da hiper cifose dorsal) e marcha (ausência de claudicação).

Como demonstrado na Tabela 1, foram também constatados ganhos na força e resistência muscular.

Aliado ao aumento na força muscular verificou-se melhora da funcionalidade, com apresentação de melhor capacidade funcional para realizar Atividades de Vida Diária (AVD's), como vestir-se, e locomover-se, após o tratamento (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A DRD apresenta incidência de 0,5 a 1 milhão de pessoas no mundo, sendo mais marcante em mulheres. Em um estudo envolvendo a análise de 28 pacientes geneticamente afetados de 15 famílias diferentes, a razão de predominância do sexo feminino foi de 25:3. Conforme os autores, esta predominância, provavelmente, depende de diferenças, ligadas ao gênero, geneticamente determinadas nos neurônios dopaminérgicos⁹.

Esta síndrome, geralmente, caracteriza-se por aparecer na primeira década da vida e iniciar-se com al-

Tabela 1

Avaliação da Força Muscular, utilizando o Medical Research Council

Músculos	Antes do Tratamento		Após o Tratamento	
	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito
Bíceps Braquial	5	4	5	5
Extensor radial do carpo	5	5	5	5
Deltoide	5	4	5	5
Tríceps Braquial	5	3	5	4
Redondo menor	5	5	5	5
Coracobraquial	5	5	5	5
Flexores dos dedos	5	5	5	5
Interósseos	5	5	5	5
Quadríceps Femoral	5	2	5	5
Iliopsoas	5	4	5	5
Glúteo Máximo	5	2	5	4
Glúteo Médio e Mínimo	5	2	5	4
Isquiotibiais	5	2	5	4
Adutores da coxa	5	4	5	5
Abdutores da coxa	5	2	5	4
Tibial Anterior	5	4	5	5
Fibulares Longo e Curto	5	4	5	5
Flexores plantares	5	5	5	5
Extensor Longo do hálux	5	5	5	5

teração do tônus afetando os membros inferiores, que pode progredir, caso não haja administração de tratamento, durante 10-15 anos, para os membros superiores, alterações na coordenação, postura e parkinsonismo, sem apresentação de distúrbios cognitivos¹⁰, como observado no presente caso. São descritos ainda, em pacientes afetados: movimentos distônicos, envolvendo um ou mais segmentos; tremor postural; distúrbios da marcha, evoluindo para rigidez generalizada; assimetria; bradicinesia; instabilidade postural; clônus no tornozelo; pé equinovaro; reflexos tendíneos presentes; ausência de distúrbios cerebelares e sensoriais^{11,12}.

A flutuação diurna dos sintomas da paciente aqui retratada desapareceu após o tratamento em longo prazo com L-dopa, em concordância com o observado por outro estudo semelhante¹³, onde foi constatada a ausência de sintomas durante a terapia em longo prazo com levo-dopa, mas a reparição dos sintomas após breves pausas sem a medicação. Os pesquisado-

res afirmam que este modelo motor diurno, frequente nos pacientes com DRD, é similar também, mas geralmente mais marcado que o modelo motor diurno visto nos pacientes com Doença de Parkinson e identificado como benefício do sono; isto poderia sugerir que este modelo motor diurno é um marcador clínico do prejuízo da neurotransmissão dopaminérgica, uma vez que os neurônios dopaminérgicos apresentam variação circadiana.

Evidências apontam relação entre atividade do núcleo supra-quiasmático, cuja atividade varia em função da luminosidade do amanhecer e anoitecer, e a dopamina. Estudos psicofísicos confirmam a periodicidade circadiana dos neurotransmissores; com a serotonina, por exemplo, acusando um pico máximo durante o sono, a dopamina apresentando interações mais complexas com três picos no transcurso do ciclo dia/noite (com maior produção durante a noite e sono REM) e a noradrenalina apresenta, em suas variações,

Tabela 2

Avaliação da Funcionalidade, através da Medida de Independência Funcional

Dimensão	Nível da pontuação	Antes do Tratamento	Após o Tratamento
Autocuidados	6-42	32	42
Controle de esfíncteres	2-14	14	14
Transferências	3-21	21	21
Locomoção	2-14	11	13
Comunicação	2-14	14	14
Cognição Social	3-21	21	21
Total	18-126	114	125

uma bimodalidade circadiana caracterizada por um pico máximo ao princípio e ao final da fase de descanso¹⁴. Isto explicaria a flutuação dos sintomas da DRD, de acordo com períodos do sono ou final do dia, e sua remissão após administração de L-dopa.

Em relação à fisiopatologia da DRD, as principais alterações ocorrem devido a distúrbios da via sintética da dopamina, que envolve a hidroxilação da tirosina em dihidroxifenilalanina (dopa) pela tirosina hidroxilase (TH). Esta etapa é seguida pela descarboxilação (feita pela descarboxilase) da dopa em dopamina. A TH requer oxigênio molecular e reduzida tetrahydrobiopterina como cofatores (a tetrahydrobiopterina também é requerida pela triptofano hidroxilase na produção de serotonina). No cérebro, a tetrahydrobiopterina é sintetizada da guanosina trifosfato (GTP) via hidroneopterina trifosfato. A enzima responsável pela catálise do GTP em dihidroneopterina trifosfato é a GTP ciclohidroxilase, e é esta enzima que se encontra deficiente na DRD autossômica dominante. Então, esta forma de DRD ocorre devido à deficiência de uma enzima, o que leva à redução da síntese de dopa pela tirosina. Já a forma recessiva da DRD ocorre por uma deficiência na própria TH, envolvida na biosíntese da dopa¹⁵.

A síntese de tetrahydrobiopterina está envolvida com o gene GCH1, localizado no braço longo do cromossomo 14q 22.1 ao 22.2, e este é o gene responsável pela forma autossômica dominante da DRD. Em humanos, este gene contém 6 axônios e várias mutações têm sido descritas. Estas mutações resultam em redu-

ções de GCH (2-20%), com uma resultante diminuição do nível de dopamina. Já um ponto de mutação no gene para TH tem sido sugerido como causa da forma autossômica recessiva da DRD. Esta mutação no *locus* Gln381 Lys no gene da tirosina resulta em uma atividade diminuída da TH (correspondente a 15% do normal), com uma resultante redução de produção de dopamina¹⁶.

O diagnóstico da DRD é usualmente realizado com base na apresentação dos sintomas¹⁷. Estudos genéticos são tecnicamente complicados, então níveis de neopterina, biopterina no fluido cerebrospinal e o teste terapêutico com a administração de L-dopa são confiáveis. Também deve ser realizado o diagnóstico diferencial de doenças como paraplegia espástica hereditária, doença de Wilson, doença de Hallervorden-Spatz e paralisia cerebral, cuja apresentação clínica pode mascarar um diagnóstico correto.

Os pacientes com DRD respondem rapidamente à terapia com L-dopa e esta resposta se mantém constante, como verificado em estudos de seguimento (*follow-up*)^{4,18}, que observaram melhora no tônus, ausência de movimentos coreicos, maior coordenação da marcha e redução das flutuações diurnas dos pacientes envolvidos. Contudo, conforme referido na literatura¹⁹, apesar da melhora obtida na sintomatologia com o uso da medicação, persistem, na maioria das vezes, as deformidades nos pés (a exemplo do varismo), havendo, portanto, indicação de órteses ou cirurgias para resolução desses casos.

No que se refere à inclusão da fisioterapia como

instrumento terapêutico, devido à ausência de estudos envolvendo a aplicação de técnicas fisioterapêuticas em pacientes com DRD, não há um consenso definido sobre o alcance dos benefícios da fisioterapia nestes pacientes. A paciente aqui referida apresentou melhora após administração de L-dopa, aliada à cinesioterapia. Este é um dos métodos fisioterapêuticos utilizados para o tratamento da escoliose, fortalecimento da musculatura debilitada, prevenção de deformidades, normalização do tônus, reeducação da marcha e aumento da funcionalidade²⁰; todos estes parâmetros encontram-se prejudicados em pacientes com DRD, o que sugere a necessidade de aplicação destas técnicas, aliada à terapia medicamentosa, para maximizar a recuperação dos pacientes envolvidos.

Quanto ao prognóstico de pacientes com DRD, verificou-se rápida e mantida resposta com o tratamento de baixas doses de L-dopa no caso aqui discutido, o que se assemelha com os resultados obtidos em um estudo longitudinal envolvendo 4 pacientes com diagnóstico desta doença²¹. Após administração de L-dopa, os pesquisadores observaram boa evolução do quadro clínico e funcional de todos os pacientes envolvidos, bem como manutenção da redução dos sintomas, durante mais de quatro anos de seguimento da terapia aplicada.

CONCLUSÃO

Os dados deste estudo evidenciaram que a distonia responsiva à L-dopa se caracteriza por simples diagnóstico e rápida resposta terapêutica, sendo seu interesse acentuado pelo favorável prognóstico e evolução, com desaparecimento da sintomatologia referida.

REFERÊNCIAS

1. Pascual-Pascual S. Estudio y tratamiento de las distonías en la infancia. *Rev Neurol*. 2006;43(Supl 1):S161-8.
2. Segawa M, Ohmi K, Ito S, Aoyama M, Hayakawa H. Childhood ba-

- sal ganglion disease with remarkable response to L-dopa: hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation. *Shinryo*. 1971;24:667-72.
3. Mulas F. Distonia curable com tratamento com L-dopa. *Rev Neurol*. 1999;28(Supl 2):S195-6.
4. Rolon M, Yalj S, Alabart N, Menzano E. Distonia sensible a L-Dopa: enfermedad de Segawa. *Arch. Argent. Pediatr*. 2007;105:542-4.
5. Navas L, Vásquez A, Gudino M, Vásquez B. Distonia de Segawa: a propósito de un caso. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2003;66:33-5.
6. Scola R, Carducci C, Amaral V, Lorenzoni P, Teive H, Giovanniello T, et al. A novel missense mutation pattern of the GCH1 gene in dopa-responsive dystonia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65:1224-7.
7. Mendes M, Tilbery C, Balsimelli S, Felipe E, Moreira M, Cruz A. Fadiga na forma remitente da Esclerose Múltipla. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2000;58:471-5.
8. Riberto M, Miyazaki M, Filho D, Sakamoto H, Battistella L. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiátrica*. 2001;8:45-52.
9. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol*. 2003;54(Suppl 6):S32-45.
10. García-Cazorla A, Ormazábal A, Artuch R, Pérez-Dueñas B, López-Casas J, Fernández-Álvarez E, et al. Errores congénitos de los neurotransmisores em Neuropediatria. *Rev Neurol*. 2005;41:99-108.
11. Mittal R, Goraya J, Basu S. Dopa-responsive dystonia. *Indian Pediatrics*. 2001;38:1056-8.
12. Furuya H, Murai H, Takasugi K, Ohyagi Y, Urano F, Kishi T, et al. A case of late-onset Segawa syndrome (autosomal dominant dopa-responsive dystonia) with a novel mutation of the GTP-cyclohydrase I (GCH1) gene. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:784-86.
13. Nutt J, Nygaard T. Response to Levodopa Treatment in Dopa-Responsive Dystonia. *Arch Neurol*. 2001;58:905-10.
14. Aloe F, Azevedo A, Hasan R. Mecanismos de ciclo sono-vigília. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(Supl 1):33-9.
15. Sawle G. *Movement disorders in clinical practice*. Oxford: Isis Medical Media; 1999.
16. Nikhar N, Mani H. Dopamine responsive dystonia. *Emedicine* [Internet]. 2009 Jul [citado 2010 Nov 01]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1181084-print>
17. Segawa M. Autosomal dominant GTP cyclohydrolase I (AD GCH 1) deficiency (Segawa Disease, Dystonia 5; DYT 5). *Chang Gung Med J*. 2009;32:1-11.
18. GherPELLI J, Nagae L, Diament A. DOPA-sensitive progressive dystonia of childhood with diurnal fluctuations of symptoms: a case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53:298-301.
19. Hsu K, Chien Y, Hsu W, Wang K. Successful treatment of hereditary progressive dystonia: a case report. *Changcheng*. 1994;17:364-70.
20. Souza C, Valadares E, Trindade A, Rocha V, Oliveira L, Godard A. Mutation in intron 5 of GTP cyclohydrolase 1 gene causes dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome) in a Brazilian family. *Genetics and Molecular Research*. 2008;7:687-94.
21. Grippo J, Fuente A, Corral M, Grippo T. Distonia hereditaria sensible a levodopa: síndrome de Segawa. *Rev Neurol*. 2002;34:933-6.