

## ENFERMEDAD DE SEGAWA: CASO FAMILIAR

Dr. Ricardo Cersósimo

La Enfermedad de Segawa (ES) o distonía Dopa sensible es una distonía hereditaria progresiva con marcada fluctuación diurna, autosómica dominante con penetrancia variable. Su defecto genético está localizado en el cromosoma 14q que codifica la GTP ciclohidrolasa I. Su prevalencia es de 0,5 por millón<sup>1,9</sup>. Clínicamente caracterizada por distonía que empeora al final del día, parkinsonismo, hiperreflexia y excelente respuesta a levodopa.

El objetivo de esta comunicación es analizar las características clínicas, evolutivas y terapéuticas de la ES en una familia.

### CASO

Paciente de sexo femenino de 6 años de edad, sin antecedentes perinatales, con maduración normal hasta el inicio de los síntomas, que consulta por trastorno de la marcha de un año de evolución, caracterizada por 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.

### Antecedentes familiares

Tío paterno de 40 años que comienza a los 5 años con la misma sintomatología de la niña que evolucionó progresivamente a distonía marcada de los cuatro miembros y cuello, parkinsonismo, actualmente sin empeoramiento durante el día, ocasionando discapacidad severa.

Abuela paterna de 60 años de edad, que comienza desde niña con trastorno de la marcha y

que presenta distonía focal en miembro inferior izquierdo y afectación de los músculos del cuello.

### Estudios complementarios

TAC y RMN de cerebro normales. Neurometabólico en sangre y orina normales. Cupremia, cupruria y ceruloplasmina normales.

### Tratamiento

Levodopa/carbidopa a 6 mg /kg/día. Con excelente respuesta a la medicación y recuperación total de la sintomatología a las 48 hs de iniciado el tratamiento.

### DISCUSION

La ES es una distonía hereditaria progresiva con marcada fluctuación diurna que fue descrita por primera vez por Segawa M y col en 1971, a raíz de un caso de una niña de 5 años de edad que consultó por trastorno de la marcha que empeoraba por la tarde. Pensando que se trataba de una enfermedad de los ganglios de la base, le indicaron levodopa, y observaron excelente respuesta al tratamiento<sup>1</sup>. Desde entonces el mismo autor y otros, han reportado más de 70 casos clínicos familiares y aislados.

La ES es autosómica dominante con baja penetrancia y relacionada al sexo, más comúnmente expresada en mujeres 4:1, que puede ser explicada porque tienen menor actividad basal de la GTP ciclohidrolasa. En 1993 el gen de la ES fue mapeado en el cromosoma 14q por ligamiento en 3 familias con herencia autosómica dominante<sup>6</sup>. Ichinose y col mapearon la GTP ciclohidrolasa I (GCH-I) en el 14 q22.1-q22.2 e identificaron cuatro mutaciones independientes del gen (2,3,8). Algunos pacientes son portadores de dos mutaciones heterocigotas. Esto implica que estos pacien-

Servicios de Neurología.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

tes puedan heredar la enfermedad de forma autosómica recesiva<sup>6</sup>.

La edad media de inicio es de 6,03 ± 2,82 años<sup>1,5</sup>.

Los síntomas iniciales en la mayoría de los casos son fatigabilidad, trastorno de la marcha debido a distonía de un pie (en equinvaro)(4). Se hacen más evidentes al pararse o sentarse, se agravan con los movimientos voluntarios o stress. Cuando el paciente se para impresiona una paraplejía espástica con lordosis lumbar, flexión de rodillas y tronco ("pallidal posture")<sup>4,10</sup>, como clínicamente presentó nuestra paciente. Estos síntomas se agravan al final del día y mejoran luego del sueño incluso después de la siesta. En casos de comienzo tardío, más de 10 años, puede iniciarse con distonía en miembros superiores y temblor postural de los dedos.

Los síntomas progresan lentamente afectando otras extremidades y aproximadamente en 5-6 años las cuatro extremidades están comprometidas; apareciendo fijaciones y retracciones.

Los padres de los pacientes pueden presentar una forma atenuada de la enfermedad o un síndrome parkinsoniano a edades más avanzadas. Los padres de nuestra paciente no presentaban ninguna sintomatología.

Al examen se observa rigidez de los músculos afectados, pseudobabinski, hiperreflexia, clonus en algunos casos.

En los casos avanzados, como en el tío de nuestra paciente, se encuentra contractura permanente en equinvaro, asimétrica y principalmente sin variación durante el día. Luego de más de 10 años de evolución aparece temblor postural. El tío de la niña había recibido tratamiento con piridostigmina por más de 20 años sin mejoría. Se inicia el tratamiento con levodopa a 300mg/día con excelente respuesta logrando deambulación con apoyo inmediatamente. Actualmente camina en forma independiente con una excelente calidad de vida.

La abuela de nuestra paciente presentaba distonía en miembro inferior, que había sido operada en varias oportunidades con diagnóstico de monoparesia por poliomieltis, y asociaba distonía de músculos del cuello. Se le indicó tratamiento con levodopa, con excelente respuesta.

Ouvrier fue el primero que mencionó que en niños con ES, los niveles de ácido homovanílico están descendidos en LCR<sup>7</sup>. A partir de entonces, varios autores indican este hallazgo. En ningún caso de esta familia se obtuvo muestra de LCR.

Fisiopatológicamente es la consecuencia de un defecto funcional en la síntesis de dopamina como resultado de la disminución de la síntesis de tetrahidrobiopterina, cofactor de la tiroxina hidroxilasa<sup>1,4</sup>. En la Tabla 1 mostramos los diagnósticos diferenciales (Tabla 1).

**TABLA 1: PRINCIPALES DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES DE LA ENFERMEDAD DE SEGAWA.**

	ES	DTI	EPJ
Edad de comienzo	Infancia: 6 años	Menos de 6 años	Rara antes de los 8 años
Signos Iniciales	Distonía de brazo o pierna	Distonía de pie transt. marcha	Bradiquiesia rigidez, temblor
Distonía de pie	Al comienzo	40% al comienzo	Frecuente
Distonía axila	Rara	Rara sólo en el 15%	65%
Temblor	Tardío	Raro	De comienzo
Hiperreflexia	Común	No	No
Respuesta a Levodopa	Excelente a baja dosis	Parcial	Leve a dosis moderada

## CONCLUSIONES

El cuadro distónico se presentó en los 3 casos durante la infancia.

En la niña el cuadro clínico tuvo marcada fluctuación diurna, no así en los adultos.

En los tres casos la respuesta a la levodopa fue excelente, a pesar del tiempo de evolución de la enfermedad.

La búsqueda de antecedentes familiares en pacientes con distonía debe ser exhaustiva con el objetivo de iniciar un tratamiento adecuado en todos los miembros afectados. Por otra parte, consideramos que todo paciente con distonía primaria, debería recibir como tratamiento de primera elección levodopa.

## REFERENCIAS

1. Segawa M, Nomura Y. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In : Segawa M (ed) *Hereditary Progressive Dystonia*. New York : Parthenon, 1993; 3:19
2. Steinberger D, Webwe Y, Korinthenberg R, et al. High penetrance and pronounced variation in expressivity of GCHI mutations in five families with Dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1998;43: 634-9.
3. Nygaard TG, Wilhelmsen KC, Risch NJ et al. Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. *Nature Genet* 1993; 5: 368-390
4. Fernandez Alvarez E, Aicardi J. *Movement Disorders In Children*. Mac Keith Press ( International Child Neurology Association) 2001: 84-89.
5. Deonna T, Fernandez E, Gardner-Medwin D et al. Dopa sensitive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms. Segawa's syndrome and possible variants. Results of a collaborative study of the European Federation of Child Neurology Societies. *Neuropediatrics* 1986;17: 86-93.
6. Bandmann O, Wood N.M. Dopa-Responsive Dystonia – The Story so Far. *Neuropediatrics* 2002; 33. 1-5.
7. Ouvrier R. Progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Ann Neurol* 1978; 4: 412-417.
8. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP ciclohidrolase 1 gen. *Nature Genet* 1994;8: 236-42.
9. Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia: Delineation of the clinical syndrome and clues to pathogenesis. *Adv Neurol* 1993;60: 577-85.
10. Nygaard T, Waran S, Levine R et al Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 1994; 11:236-240.