

<https://doi.org/10.17116/jnevro201911904155>

Синдром Сегавы

А.В. МУРАНОВА*, И.А. СТРОКОВ, К.Ю. КАЗАНЦЕВ, О.Н. ВОСКРЕСЕНСКАЯ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Представлен клинический случай синдрома Сегавы. Обсуждаются клинические особенности заболевания, генетическая детерминированность, специфика лечения. Особое внимание уделяется дифференциальной диагностике.

Ключевые слова: синдром Сегавы, наследственные дистонии, торсионная дистония, дофа-чувствительная дистония.

Segawa's syndrome

A.V. MURANOVA, I.A. STROKOV, K.YU. KAZANTSEV, O.N. VOSKRESENSKAYA

Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The authors present a case-report of Segawa's syndrome. Clinical characteristics, genetic background and treatment options with special emphasis on a differential diagnosis are discussed.

Keywords: Segawa's syndrome, inherited dystonias, torsion dystonia, dopa-responsive dystonia.

ДОФА-зависимая дистония (синдром Сегавы) — это прогрессирующее наследственное заболевание, отличающееся полиморфными клиническими проявлениями. Синдром Сегавы, как правило, манифестирует в детском возрасте и клинически в 2—4 раза чаще выявляется у лиц женского пола. Заболевание впервые было описано в 1971 г. как наследственная прогрессирующая болезнь базальных ганглиев с выраженными дневными флюктуациями (*англ.*: hereditary progressive basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation) японским неврологом Masaya Segawa на основании клинического наблюдения за двумя пациентками, каждая из которых имела дистоническую установку стоп в сочетании со спастичностью в ногах [1]. Впоследствии М. Segawa и соавт. обозначили болезнь как наследственную прогрессирующую дистонию с выраженными дневными флюктуациями (*англ.*: hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation) [2].

Для заболевания характерно наличие дистонии прежде всего в стопах, изменение симптомов в течение дня и их уменьшение или исчезновение на фоне приема низких доз препаратов леводопы [1—3], что позволяет дифференцировать данную патологию от других наследственных дистоний. Заболевание относится к орфанным, поэтому каждое клиническое наблюдение представляет интерес.

Клиническое наблюдение. Пациентка Т., 19 лет, поступила в Клинику нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова в апреле 2017 г. с жалобами на слабость в ногах, болезненные судороги икроножных

мышц, ноющие боли в поясничном отделе позвоночника, «подворачивание стоп», тремор пальцев рук. Из анамнеза известно, что пациента родилась от здоровых родителей. Беременность протекала без патологии, роды в срок, росла и развивалась до 4 лет нормально, не отставая от сверстников. Заболела, по словам родителей, с 4 лет, когда впервые появились трудности при ходьбе — шаткость, частые падения, «ходьба на мысочках», а также слабость в ногах, дистоническая установка правой стопы («подворачивание»). Педиатры установили диагноз торсионной дистонии, но препараты L-ДОФА не были назначены. В 12 лет к симптоматике присоединились периодически возникающие миоклонии в руках и ногах, которые появлялись в любое время суток, однако затем быстро регрессировали. Пациентка отмечала ухудшение симптоматики (дистония стоп) в вечернее время. После обследования в Российской детской клинической больнице (Санкт-Петербург) больной было назначено лечение следующими лекарственными препаратами: наком (31,25 мг/сут), баклофен, беллатаминал. Миоклонии на фоне лечения регрессировали полностью и в дальнейшем возникали крайне редко и кратковременно. Дистония исчезла не полностью, достаточно часто возникала дистоническая установка стоп, преимущественно правой стопы. В последующем ежегодно проводилась курсовая терапия в стационарах без изменения терапии и существенной динамики в состоянии. В связи с тем что в феврале 2017 г. появились боли в поясничном отделе позвоночника и тазобедренных суставах, была несколько раз госпитализирована в различные больницы с диагнозом кок-

сартроза, проводилась терапия различными комбинациями нестероидных противовоспалительных препаратов, сосудистых препаратов и витаминных комплексов с непостоянным эффектом. Базовая терапия по-прежнему включала наком (в прежней дозе), баклофен, беллатаминал, причем на этом фоне дистония стоп и нарушения походки беспокоили крайне редко. При отмене накома вновь возникла дистония стоп, более выраженная в правой стопе. Из-за сохраняющихся постоянных болей в поясничном отделе позвоночника и тремора в пальцах рук в апреле 2017 г. была госпитализирована в КНБ им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, где был установлен предварительный диагноз: дофа-чувствительная дистония (синдром Сегавы).

Из семейного анамнеза известно, что старшая сестра пациентки также страдает от дистонической установки стоп, однако особенности клинической картины и возраст начала заболевания неизвестны. Сестра отказалась от лечения, несмотря на то что дистония привела у нее к деформации стоп, что потребовало хирургического вмешательства. В последнее время получает наком, но дозировка и эффект неизвестны.

Больная правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы обычной окраски. Костных аномалий нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Артериальное давление — 120—130/70—80 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

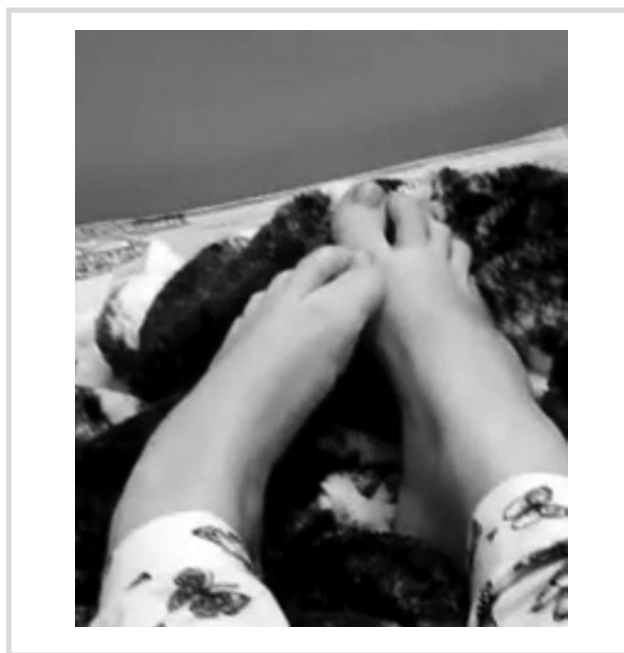
Неврологический статус: больная в сознании, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Когнитивных нарушений нет. Эмоционально лабильна. Менингеальных знаков нет. Черепная иннервация без патологии.

Двигательная сфера: мышечная сила в проксимальных отделах нижних конечностей снижена до 4 баллов, сила аксиальной мускулатуры слева достаточная, справа снижена до 4 баллов. Активные и пассивные движения в руках не ограничены. Тонус мышц конечностей не изменен. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологические рефлексы не вызываются. Динамические координаторные пробы (пальценосовая, пяточно-коленная) выполняет удовлетворительно. Постуральный тремор пальцев рук. В пробе Ромберга устойчива. Поверхностная и глубокая чувствительность на руках и ногах сохранена. Тазовые функции не нарушены.

Дистонические движения в стопах появляются при отмене накома. При отмене накома более чем на 2 дня у больной, помимо дистонической установки стоп, в большей степени левой, развилось значительное повышение мышечного тонуса в ногах, причем в левой ноге до уровня спастичности (см. рисунок). При возобновлении терапии в течение 2 дней произошла нормализация неврологического статуса.

Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови — в пределах нормы. Электрокардиограмма: синусовый ритм, частота сердечных сокращений — 64 уд/мин.

Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника: картина дегенеративно-дистрофических изменений тел позвонков, периневральная киста (менингоцеле) на уровне S2. Секвестрированная грыжа диска на уровне L5—S1. Электронейромиография: скорость проведения возбуждения в дистальных и проксималь-



Развитие дистонической установки стоп на фоне отмены накома.
Dystonia of the left foot which observed under a withdrawal of nacom.

ных отделах моторных волокон, скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам, параметры амплитуд моторных и сенсорных ответов нервов рук и ног в пределах нормы.

При выписке пациентке предложено продолжить прием низких доз препаратов леводопы (наком 62,5 мг/сут) и дальнейшее динамическое наблюдение у невролога.

Пациентке рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для подтверждения диагноза синдрома Сегавы. После консультации с врачом-генетиком было принято решение начать диагностику с поиска мутаций в гене *GCH1*, различные мутации в котором ответственные за абсолютное большинство описанных в мире случаев синдрома Сегавы. Исследование кодирующей последовательности и прилежащих интронных областей гена выявило у пациентки ранее не описанный патогенный вариант с.382G>T (p.E128*) в гетерозиготном состоянии. Согласно заключению генетиков, диагноз был молекулярно-генетическими методами подтвержден.

Обсуждение

Синдром Сегавы считается орфанным наследственным заболеванием, распространенность которого по всему миру, по одним данным, составляет 1 человек на 1 млн населения [4], а по расчетам T. Nygaard — не более 1 человека на 2 млн населения [5]. Однако стоит учитывать, что экстремально низкая частота встречаемости данной патологии в популяции может быть связана как со сложностями диагностики, так и с постановкой неверных диагнозов пациентам, у которых дистония прогрессирует с детского возраста [4, 6]. Наследование данной патологии преимущественно аутосомно-доминантное [7—11]. Существует также аутосомно-рецессивный вариант синдрома Сегавы, связанный с мутацией фермента тирозингидроксилазы [12—15]. Вместе с тем большинство случаев ДОФА-

чувствительной дистонии вызвано мутациями в гене *GCH1*, локализованном на 14-й хромосоме и состоящем из 6 экзонов [16, 17], который кодирует синтез фермента гуанозинтрифосфат-циклогидролазы I [18, 19]. Также существуют данные о спорадических случаях синдрома, при которых отсутствует семейный анамнез заболевания и, как правило, обнаруживается новая мутация в гене *GCH1* [14, 20]. По данным Y. Fukukawa [21], выявлено уже более 85 мутаций, приводящих к развитию синдрома Сегавы [12, 20, 22–25], и сообщения о новых мутациях продолжают появляться [22, 23, 26]. При этом внутри одной семьи, как правило, описывается одна и та же мутация [27]. Примечательно также, что в 40% семейных случаев синдрома Сегавы при молекулярно-генетическом анализе кодирующих участков ДНК, а также участков, соединяющих экзон с интроном, мутаций в гене *GCH1* обнаружено не было [28]. Из особенностей наследования данной патологии стоит отметить низкую пенетрантность мутантного гена *GCH1* (около 30%), т.е. низкую степень выраженности мутации в фенотипе и крайне варибельную экспрессивность гена [21, 29, 30]. С этой особенностью связывают отсутствие клинических проявлений у пациентов с генетически подтвержденным синдромом Сегавы. Данным феноменом также можно объяснить тот факт, что заболевания в 2–4 раза чаще диагностируются у лиц женского пола, что связано с более высокой пенетрантностью данного гена у женщин [30–32]. Мутация в гене *GCH1* приводит к снижению активности ГТФ-циклогидроксилазы I, принимающей участие в синтезе тетрагидробиоптерина (ВН4), кофактора тирозинкиназы [31, 33], что в свою очередь снижает активность фермента тирозинкиназы, катализирующей реакцию превращения L-тирозина в L-ДОФА (предшественник дофамина), что соответственно уменьшает количество синтезируемого дофамина [4, 10, 11]. Также показано, что ВН4 может оказывать прямое влияние на количество дофамина в базальных ганглиях и способствовать выбросу дофамина в синаптическую щель. Этим отчасти объясняется наличие суточных колебаний симптоматики заболевания [5].

Заболевание манифестирует в раннем детском возрасте, средний возраст появления первых симптомов болезни составляет 6 лет [9, 10], при этом до момента дебюта болезни большинство детей развиваются нормально [11]. Клиническая картина синдрома, помимо дистонии, складывается из достаточно большого спектра неврологических синдромов: синдром паркинсонизма, синдром координаторных нарушений (в первую очередь нарушения походки), гиперрефлексия и спастичность [34–39], что порой затрудняет своевременную диагностику заболевания [40]. Однако классическими проявлениями этой наследственной патологии принято считать дистонию стоп, при этом дистония вначале охватывает одну конечность, затем — другую, а в дальнейшем распространяется и на верхние конечности. При начале заболевания в детском возрасте обычно замедляется рост, в результате чего к подростковому возрасту пациент имеет рост на два стандартных отклонения ниже нормы [7, 36]. Интеллект и психическое развитие, как правило, не страдают [7, 11]. Некоторые авторы отмечают коморбидность синдрома Сегавы с развивающимися впоследствии психоэмоциональными нарушениями (тревожные расстройства, депрессия, проблемы со сном и т.д.), однако их наличие не считается характерным [38, 39].

Из патогномоничных особенностей клинической картины стоит отметить наличие колебаний симптомов в те-

чение дня (дневные флюктуации), т.е. пациенты отмечают ухудшение симптоматики в вечернее время и улучшение после ночного сна [39]. Снижение выраженности двигательных симптомов в ответ на прием низких доз препаратов леводопы также имеет высокое значение для постановки диагноза ДОФА-чувствительной дистонии [11, 34]. Терапию начинают с дозировки, которая не должна превышать 50–200 мг/сут, при этом эффект от лечения появляется в течение нескольких дней, реже недель [35, 37]. Примечательно, что побочные эффекты, часто развивающиеся при приеме препаратов леводопы, у данной категории пациентов проявляются крайне редко [39].

Характерным для болезни Сегавы является изменение выраженности определенной неврологической симптоматики по мере взросления пациента [2, 7, 8]. Так, при начале заболевания в раннем детском возрасте велика вероятность перехода дистонии, которая охватывает вначале одну конечность, в генерализованную форму дистонии к подростковому возрасту. В целом, как правило, к 30-летнему возрасту симптоматика перестает прогрессировать и стабилизируется. Выраженность «дневных флюктуаций» в свою очередь тоже имеет тенденцию к уменьшению по мере взросления больного, а к среднему возрасту они могут быть клинически маловыраженными, в то время как тремор, редко появляющийся у пациентов раньше подросткового возраста, имеет склонность к быстрому прогрессированию, охватывая все конечности и туловище и стабилизируясь, как правило, не раньше 30 лет [7, 9, 11].

Среди других особенностей синдрома стоит отметить различия в клинической картине в зависимости от возраста, в котором заболевание манифестировало [7, 9, 13]. Так, для пациентов, у которых синдром Сегавы начал прогрессировать с детского возраста, более характерна дистония с выраженными дневными колебаниями симптомов, в то время как у больных с началом заболевания в подростковом возрасте и старше чаще отмечено первоначальное появление тремора с отсутствием дистонии и дневных флюктуаций [7, 9].

Таким образом, большое количество особенностей, присущих синдрому Сегавы, позволяет выделять его в самостоятельную нозологическую единицу.

Ранее синдром Сегавы считался дофа-зависимым вариантом торсионной дистонии [40], однако, согласно современным представлениям о наследственных формах дистоний, которые основываются на лучшем в данный момент понимании генетических основ, патогенетических механизмов и клинической картины, характерных для этой группы заболеваний, не совсем корректно относить синдром Сегавы к варианту первичной торсионной дистонии. Большинство авторов сейчас относят синдром Сегавы к группе так называемых синдромов дистония-плюс, к которой также относят дистонию-паркинсонизм со стремительным развитием и миоклонус-дистонию [38]. Основным отличием группы синдромов дистония-плюс от обширной группы первичных торсионных дистоний или просто первичных дистоний, у которых основным и единственным (исключение составляет тремор конечностей и/или головы) клиническим проявлением является локальная или генерализованная дистония, считается наличие дополнительных симптомов или симптомокомплексов. То есть присутствие у больного каких-либо дополнительных нарушений в виде изменения мышечного тонуса или силы, наличие синдрома паркинсонизма, а также других высокоспе-

цифичных особенностей клинического течения, к примеру положительного эффекта от приема низких доз препаратов леводопы, позволяют исключить диагноз «первичная дистония». Таким образом, наиболее правильно на данный момент классифицировать синдром Сегавы как одно из заболеваний группы «дистония-плюс синдромы».

Помимо дифференциальной диагностики синдрома Сегавы с первичными дистониями, необходимо уметь отличать его еще от ряда патологий. Наиболее часто заболевание следует дифференцировать с наследственной спастической параплегией или детским церебральным параличом, так как неврологическая симптоматика у значительного числа пациентов с диагнозом детского церебрального паралича может быть неправильно расценена в раннем возрасте. Известно, что некоторые дети из этой группы на самом деле могут иметь синдром Сегавы [6, 7, 9]. Среди других важных заболеваний, которые обязательно должны быть включены в дифференциально-диагностический поиск при подозрении на синдром Сегавы, следует упомянуть ювенильный паркинсонизм, который очень часто в начале проявляется дистонией нижних конечностей, и болезни детского возраста, связанные с нарушением метаболизма птеридина, при которых также отмечается дис-

тония, однако характерны психомоторные нарушения и выраженная гипотония [38].

Несомненно, что основным диагностическим исследованием, позволяющим исключить синдром Сегавы или подтвердить наличие другого варианта дистонии, является молекулярно-генетический анализ [6, 7, 13]. Учитывая, что прогноз при синдроме Сегавы зависит от возраста начала лечения препаратами леводопы и является очень хорошим при высокой комплаентности к терапии, несвоевременная постановка диагноза может оказать драматический эффект на качество жизни пациента [4].

Таким образом, учитывая фундаментальные изменения, случившиеся за последние десятилетия в понимании того, что представляет собой дофа-чувствительная дистония, или синдром Сегавы, и в том, какие подходы могут быть использованы для лечения данной патологии, следующим этапом, вероятнее всего, будет внедрение молекулярно-генетических технологий, воздействующих избирательно на гены, в которых произошла мутация, что позволит изменять течение заболевания или препятствовать его возникновению [38].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Segawa M, Ohmi K, Itoh SA, Hayakawa H. Childhood basal ganglia disease with marked response to L-Dopa: hereditary progressive basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation. *Shinryo* (Tokyo). 1971;24:667-672. (In Japanese).
- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: *Advances in neurology*. Eldridge R., Fahn S. (Eds.). New York: Raven Press; 1976. <https://doi.org/10.1159/000425356>
- Allen N, Knopp W. Hereditary parkinsonism-dystonia with sustained control by L-DOPA and anticholinergic medication. *Adv Neurol*. 1976;14:201-213.
- Genetics Home References. Dopa-responsive dystonia U.S. National Library of Medicine. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/dopa-responsive-dystonia>
- Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. Delineation of the clinical syndrome and clues to pathogenesis. *Adv Neurol*. 1993;60:577-585.
- Nygaard TG, Waran SP, Levine RA, Naini AB, Chutorian AM. Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 1994;11(3):236-240. [https://doi.org/10.1016/0887-8994\(94\)90109-0](https://doi.org/10.1016/0887-8994(94)90109-0)
- Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol*. 2003;54(suppl 6):32-45.
- Ichinose H, Ohye T, Takahashi SN, Hori T, Segawa M, Nomura Y, Endo K, Tanaka H, Tsuji S, Fujita K, Negates T. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genetics*. 1994;8:236-242.
- 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.
- Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. *Анналы неврологии*. 2013;7:2. [Krasnov MYu, Timerbaeva SL, Illarioshkin SN. Genetics of hereditary forms of dystonia. *Annaly Nevrologii*. 2013;7:2. (In Russ.)]. www.annaly-nevrologii.ru
- Бобылова М.Ю., Михайлова С.В., Гринио Л.П. Дофа-зависимая дистония (болезнь Сегавы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(8):73-76 [Bobylova MYu, Mikhailova SV, Grinio LP. Dopa-responsive dystonia (Segawa's disease). *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakova*. 2009;109(8):73-76 (In Russ.)].
- Thony B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Human Mutation*. 2006;27(9):870-878. <https://doi.org/10.1002/humu.20366>
- Lee W-W, Jeon BS. Clinical spectrum of dopa-responsive dystonia and related disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(7):461. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0461-9>
- Cai Chunyou, Shi W, Zeng Z, Zhang M, Ling C, Chen L, Cai Chunquan, Zhang B, Li W-D. GTP cyclohydrolase I and tyrosine hydroxylase gene mutations in familial and sporadic dopa-responsive dystonia patients. *PLoS One*. 2013;8(6):e65215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065215>
- Fletcher NA, Holt IJ, Harding AE, Nygaard TG, Mallet J, Marsden CD. Tyrosine hydroxylase and levodopa responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1989;52:112-114. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.1.112>
- Wider C, Melquist S, Hauf M, Solida A, Cobb SA, Kachergus JM, Gass J, Coon KD, Baker M, Cannon A, Stephan DA, Schorderet DF, Ghika J, Burkhard PR, Kapatos G, Hutton M, Farrer MJ, Wszolek ZK, Vingerhoets FJG. Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in GCH1: redefining DYT14 as DYT5. *Neurology*. 2008;70:1377-1383. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000275527.35752.c5>
- Grotzsch H, Pizzolato G-P, Ghika J, Schorderet D, Vingerhoets FJ, Landis T, Burkhard PR. Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with a new genetic locus, DYT14. *Neurology*. 2000;58:1839-1842. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1839>
- Ichinose H, Suzuki T, Inagaki H, Ohye T, Nagatsu T. Molecular genetics of dopa-responsive dystonia. *Biol Chem*. 1999;380(12):1355-1364. <https://doi.org/10.1515/bc.1999.175>
- Ichinose H, Inagaki H, Suzuki T, Ohye T, Nagatsu T. Molecular mechanisms of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation, Segawa's disease. *Brain and Development*. 2000;22(suppl 1):107-110. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(00\)00136-4](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(00)00136-4)
- Hagenah J, Saunders-Pullman R, Hedrich K, Kabacki K, Habermann K, Wieggers K, Mohrmann K, Lohnau T, Raymond D, Vieregge P, Nygaard T, Ozelius LJ, Bressman SB, Klein C. High mutation rate in dopa-responsive dystonia: detection with comprehensive GCH1 screening. *Neurology*. 2005;64:908-911. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000152839.50258.a2>
- Furukawa Y. Genetics and biochemistry of dopa-responsive dystonia: significance of striatal tyrosine hydroxylase protein loss. *Adv Neurol*. 2003;91:401-410.
- Zirn B, Steinberger D, Troidl C, Brockmann K, von der Hagen M, Feiner C, Henke L, Muller U. Frequency of GCH1 deletions in dopa-responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2008;79:183-186. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.128413>

23. Cao L, Zheng L, Tang W-G, Xiao Q, Zhang T, Tang H-D, He S-B, Wang Xi-Jin, Ding J-Q, Chen S-D. Four novel mutations in the GCH1 gene of Chinese patients with dopa-responsive dystonia. *Movement Disorders*. 2010; 25(6):755-783. <https://doi.org/10.1002/mds.22646>
24. Liu X, Zhang S-S, Fang D-F, Ma M-Y, Guo X-Y, Yang Y, Shang H-F. GCH1 Mutation and clinical study of Chinese patients with dopa-responsive dystonia. *Movement Disorders*. 2010;25(4):447-451. <https://doi.org/10.1002/mds.22976>
25. Tamaru Y, Hirano M, Ito H, Kawamura J, Matsumoto S, Imai T, Ueno S. Clinical similarities of hereditary progressive/dopa responsive dystonia caused by different types of mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998;64(4):469-473. <https://doi.org/10.1002/ana.410400517>
26. Scola RH, Carducci C, Amaral VG, Lorenzoni PJ, Teive HA, Giovanniello T, Werneck LC. A novel missense mutation pattern of the GCH1 gene in dopa-responsive dystonia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65:1224-1227. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2007000700026>
27. Robinson R, McCarthy GT, Bandmann O, Dobbie M, Surtees R, Wood NW. GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1999; 66(1):86-89. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.1.86>
28. Furukawa Y, Kish SJ. Dopa-responsive dystonia: recent advances and remaining issues to be addressed. *Mov Disord*. 1999;14(5):709-715. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199909\)14:5<709::AID-MDS1001>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199909)14:5<709::AID-MDS1001>3.0.CO;2-T)
29. Steinberger D, Weber Y, Korinthenberg R, Deuschl G, Benecke R, Martinus J, Muller U. High penetrance and pronounced variation in expressivity of GCH1 mutations in five families with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol*. 1998;43:634-639. <https://doi.org/10.1002/ana.410430512>
30. Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM, Bird TD, Hunter A, Sadeh M. Gender-related penetrance and de novo GTP-cyclohydrolase I gene mutations in dopa-responsive dystonia. *Neurology*. 1998;50(4):1015-1020. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.4.1015>
31. Müller U, Steinberger D, Topka H. Mutations of GCH1 in Dopa-responsive dystonia. *J Neural Transm*. 2002;109:321-328. <https://doi.org/10.1007/s007020200026>
32. Nygaard TG, Snow BJ, Fahn S, Calne DB. Dopa-responsive dystonia: clinical characteristics and definition. In: Segawa M. (ed). *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation*. Parthenon Publishing. 1993.
33. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, Roze E, Castelnau P, Chabro B, Landrieu P, Nguyen K, Ponsot G, Abada M, Doummar D, Damier P, Gil R, Thobois S, Ward AJ, Hutchinson M, Toutain A, Picard F, Camuzat A, Fedirko E, San C, Bouteiller D, LeGuern E, Durr A, Vidailhet M, Brice A, French Dystonia Network. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with dopa-responsive dystonia. *Brain*. 2009;132:1753-1763. <https://doi.org/10.1093/brain/awp084>
34. Chaila EC, McCabe DJ, Delanty N, Costello DJ, Murphy RP. Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia. *Arch Neurol*. 2006;63(8):1185-1188. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1185>
35. Nygaard TG, Trugman JM, de Yebenes JG, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: the spectrum of clinical manifestations in a large North American family. *Neurology*. 1990;66:66-69. <https://doi.org/10.1212/wnl.40.1.66>
36. van Egmond ME, Kuiper A, Eggink H, Sinke RJ, Brouwer OF, Verschuuren-Bemelmans CC, Sival DA, Tijssen MAJ, de Koning TJ. Dystonia in children and adolescents: a systematic review and a new diagnostic algorithm. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatr*. 2015;86(7):774-781. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309106>
37. Hahn H, Trant MR, Brownstein MJ, Harper RA, Milstien S, Butler JJ. Neurologic and psychiatric manifestations in a family with a mutation in exon 2 of the guanosine triphosphate-cyclohydrolase gene. *Arch Neurol*. 2001;58:749-755. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.5.749>
38. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011;10:1074-1085. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70232-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70232-0)
39. Steinberger D, Korinthenberg R, Topka H, Berghauer M, Wedde R, Müller U. Dopa-responsive dystonia: mutation analysis of GCH1 and analysis of therapeutic doses of L-dopa. *Neurology*. 2000;55:1735-1737. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1735>
40. Вельтишев Ю.Е., Темин П.А. *Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей*. 1998. [Vel'tishchev YuE, Temin PA. *Hereditary diseases of the nervous system. A guideline for physicians*. 1998. (In Russ.)].

Поступила 26.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Муранова Александра Валерьевна — клинический ординатор Клиники нервных болезней и нейрохирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: alex.val.sat@gmail.com

Строков Игорь Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: strokova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>

Казанцев Константин Юрьевич — врач Клиники нервных болезней и нейрохирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: neurolog.mgmu@gmail.com

Воскресенская Ольга Николаевна — д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: vos-olga@yandex.ru

Muranova A.V. — MD, neurology resident at the Clinic of Nervous System Diseases and Neurosurgery of Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Strokov I.A. — MD, Assistant Professor of the Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery of Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Kazantsev K.Yu. — MD, physician at the Clinic of Nervous System Diseases and Neurosurgery of Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Voskresenskaya O.N. — MD, Professor of the Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery of Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia