

## 多巴反应性肌张力障碍临床分析

宋伟 黄睿 赵璧 郑珍珍 商慧芳

**【摘要】** 目的 回顾性分析多巴反应性肌张力障碍患者的临床特点和治疗原则。方法 选择 2005 年 3 月-2010 年 7 月门诊或住院治疗且诊断明确的多巴反应性肌张力障碍患者,面对面采集临床资料并门诊或电话随访,对其性别、年龄、发病年龄、家族史、首发症状、就诊症状、诊断延误时间及治疗过程进行分析。结果 共 21 例患者入组,男 4 例、女 17 例,平均发病年龄(7.19±3.40)岁,平均诊断延误时间(13.76±11.38)年。均以肢体肌张力障碍为首发症状,20 例(95.24%)呈现晨轻暮重现象,6 例(28.57%)伴帕金森样症状,2 例(9.52%)伴痉挛性截瘫;经小剂量左旋多巴/多巴丝肼治疗后症状显著缓解。随访 18 例患者,仅 1 例治疗后仍遗留肢体残疾;3 例失访。随访期间左旋多巴/多巴丝肼平均维持剂量(175.35±113.51) mg/d,3 例患者辅助应用盐酸苯海索(4~6 mg/d)治疗。结论 多巴反应性肌张力障碍患者多于儿童期以肢体肌张力障碍发病,小剂量左旋多巴/多巴丝肼治疗效果显著。因此,对于儿童肌张力障碍或青年帕金森样症状患者应行小剂量左旋多巴/多巴丝肼诊断性治疗,以降低多巴反应性肌张力障碍的误诊率。

**【关键词】** 张力失调; 左旋多巴

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.019

**Clinical characteristics of dopa - responsive dystonia** SONG Wei, HUANG Rui, ZHAO Bi, ZHENG Zhenzhen, SHANG Huifang. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: SHANG Huifang (Email: hfshang@yahoo.com)

**【Abstract】 Objective** To assess the clinical features and therapeutic principle of patients with dopa-responsive dystonia (DRD). **Methods** Patients with DRD from March 2005 to July 2010 in the Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University were studied and followed up by visiting or phone. **Results** Twenty-one DRD patients with 4 males and 17 females were included in the study. The mean age of onset was (7.19±3.40) years. The mean delayed time was (13.76±11.38) years. Limb dystonia was the initial symptom of all patients. Clinical symptoms of 20 patients (95.24%) presented diurnal fluctuation. Six patients (28.57%) presented parkinsonian symptoms and 2 patients (9.52%) presented spastic paraplegia with the development of disease. All patients had a good response to low dose of levodopa. Eighteen patients were followed up, but only one patient had disability due to delayed diagnosis and treatment. The mean maintenance dosage of levodopa was (175.35±113.51) mg/d. There were 3 patients with adjunctive treatment of trihexyphenidyl. **Conclusion** Limb dystonia occurring at childhood is the initial symptom of patients with DRD. Trying low dose of levodopa treatment for children with dystonia or young patients with parkinsonian symptoms may avoid misdiagnosis.

**【Key words】** Dystonia; Levodopa

多巴反应性肌张力障碍(DRD)又称 Segawa 病,是症状具有日间波动性的遗传性肌张力障碍性疾病,多于儿童期首发,由 Segawa 等<sup>[1]</sup>于 1976 年首次描述。多巴反应性肌张力障碍临床罕见,患病率仅为(0.50~1.00)/100 万<sup>[2]</sup>。已知至少有 3 种与多巴

反应性肌张力障碍致病基因相关的酶,包括三磷酸鸟苷环化水解酶 I (GCH I)、酪氨酸羟化酶(TH)和墨蝶呤还原酶( SPR )<sup>[3-7]</sup>。多巴反应性肌张力障碍患者是由于基因缺陷导致体内多巴胺合成障碍,因此,小剂量多巴制剂对患者往往具有显著的治疗效果并长期有效。多巴反应性肌张力障碍是肌张力障碍性疾病中较为少见且对多巴制剂治疗效果较好的疾病,故早期诊断和治疗尤为重要。鉴于此,

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科  
通信作者:商慧芳(Email:hfshang@yahoo.com)

我们对四川大学华西医院神经内科近年治疗的多巴反应性肌张力障碍患者的临床资料进行总结分析,以为指导临床诊断与治疗提供一些依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 诊断标准 (1)儿童期发病的肌张力障碍患者,成年期发病的书写痉挛、震颤、步态障碍患者,以及帕金森样症状的年轻患者。(2)肌张力障碍表现为双侧肢体不对称性。(3)临床症状呈现日间波动性,如晨轻暮重或运动加重现象。(4)对左旋多巴/多巴丝肼治疗有显著、持续效果。(5)无认知功能障碍。上述标准中以第4项尤为重要<sup>[8-10]</sup>。

2. 病例选择 (1)选择2005年3月-2010年7月四川大学华西医院神经内科门诊就诊或住院治疗并诊断明确的多巴反应性肌张力障碍患者。(2)经血清铜蓝蛋白(CP)、甲状腺激素(TSH)、红细胞沉降率(ESR)、抗溶血性链球菌素O(ASO)、类风湿因子(RF)、头部MRI等多项检查明确诊断。(3)排除其他神经系统疾病如肝豆状核变性(HLD)、扭转痉挛、脑瘫和痉挛性截瘫。(4)所有纳入患者均经小剂量左旋多巴/多巴丝肼治疗,且临床症状明显缓解。

### 二、研究方法

详细采集患者病史,并进行神经系统检查、各项实验室检查,以及头部影像学检查排除继发性病变。记录并分析患者性别、年龄、发病年龄、家族史、首发症状、就诊时临床表现如肌张力障碍、帕金森样症状、震颤、疼痛、日间波动情况,以及诊断延误时间等临床资料。门诊或电话随访患者对左旋多巴/多巴丝肼治疗反应、左旋多巴/多巴丝肼维持剂量,以及治疗后残疾情况。

## 结 果

### 一、一般资料

本研究共纳入21例临床诊断明确的多巴反应性肌张力障碍患者,年龄8~53岁,平均(20.95±12.81)岁;平均发病年龄(7.19±3.40)岁。男4例,平均年龄(18.25±17.84)岁,平均发病年龄(6.00±2.00)岁;女17例,平均年龄(21.59±11.97)岁,平均发病年龄(7.47±3.64)岁。其中8例患者(38.10%)有家族史,分别来自4个家系。所有患者发病至明确诊断时间为1~42年,平均(13.76±11.38)年。

### 二、临床表现

本组有19例患者(90.48%)以下肢肌张力障碍为首发症状,其中8例(42.11%)呈双侧下肢同时发病,11例(57.89%)为单侧发病;其余2例患者(9.52%)首发症状为上肢肌张力障碍。入院时神经系统检查显示,6例(28.57%)表现有震颤、肌强直、运动迟缓等帕金森样症状;2例(9.52%)呈双侧下肢肌张力显著增高、“剪刀”步态等痉挛性截瘫表现;12例(57.14%)肌张力障碍进展至其他肢体部位;另有4例患者(19.05%)就诊时主诉肢体疼痛。本组共有20例患者(95.24%)呈现晨轻暮重现象。

本组有3例患者(14.29%)失访。另外18例患者中仅1例(4.76%)经治疗仍遗留肢体功能障碍,其余患者症状与体征均显著改善。左旋多巴/多巴丝肼治疗维持剂量为31.25~500.00 mg/d,平均(175.35±113.51) mg/d,其中3例(14.29%)同时辅助盐酸苯海索(安坦)治疗,剂量为4~6 mg/d。

## 讨 论

对本组患者分析显示,多巴反应性肌张力障碍具有以下临床特点:(1)多于儿童期发病,成年期发病者少见。(2)女性多见。(3)儿童期发病者多以单侧下肢或足部起始的肌张力障碍、步态异常、震颤等症状首发;成年期发病者则以帕金森样症状为首发症状。(4)临床症状常呈现晨轻暮重现象。(5)小剂量左旋多巴/多巴丝肼治疗具有明显疗效,长期服用效果持续且无明显不良反应。(6)有家族遗传史,大多数患者呈常染色体显性遗传,少数为常染色体隐性遗传,个别为散发病例。(7)未经左旋多巴/多巴丝肼治疗者15岁前肌张力障碍进展迅速,之后进展缓慢,约至30岁病情逐渐稳定。其中第5项为临床诊断多巴反应性肌张力障碍的必备条件<sup>[8,11]</sup>。本研究共纳入21例患者,以女性居多(17例,80.95%),与既往文献报道相近<sup>[12-13]</sup>。所有患者首发症状均为肢体肌张力障碍,与患者发病年龄较小有关。本研究结果显示,发病至明确诊断并进行治疗的时间愈长,患者临床症状愈严重,就诊时病残率愈高。本组共计6例患者于发病后约10年方明确诊断,入院时除肌张力障碍还同时伴有帕金森病的临床表现;随访时仅1例因延误治疗而遗留手腕和踝关节轻微残疾,其余患者均经左旋多巴/多巴丝肼治疗而明显改善,未遗留任何残疾。由此可见,多巴反应性肌

张力障碍患者早期诊断尤为重要,由于患者对左旋多巴/多巴丝肼治疗效果明显,可显著提高其生活质量,从而避免出现伴随症状或残疾。因此,对于青少年发病,病因尚未明确的肌张力障碍患者或表现为帕金森样症状的年轻患者,应常规应用左旋多巴/多巴丝肼进行诊断性治疗,以明确是否为多巴反应性肌张力障碍<sup>[14-15]</sup>。

多巴反应性肌张力障碍的遗传方式共分为两种:(1)常染色体显性遗传,即常染色体显性遗传性多巴反应性肌张力障碍(AD-DRD)。其致病基因为位于14q22.1-q22.2的*GCH I*基因<sup>[16]</sup>,呈性别相关性不完全外显,患者临床表现轻微。(2)常染色体隐性遗传,为常染色体隐性遗传性多巴反应性肌张力障碍(AR-DRD)。患者临床症状与体征较为严重,其致病基因为位于11p15.5编码酪氨酸羟化酶的*TH*基因<sup>[17-18]</sup>。该基因突变可引起患者下肢出现类似痉挛性截瘫的严重肌张力障碍,症状较严重,易遗留残疾<sup>[19]</sup>。本组有2例患者发病年龄与诊断年龄较小,就诊时已有下肢肌张力显著增高的痉挛性截瘫症状,但基因学检测显示二者均存在*CCH I*基因突变<sup>[20]</sup>,不支持*TH*基因突变。

本组患者几乎均有晨轻暮重或休息后缓解现象,经左旋多巴/多巴丝肼治疗后临床症状有显著改善,平均治疗剂量仅为(175.35±113.51) mg/d,此两项证据为多巴反应性肌张力障碍的诊断提供了有利依据。临床试验业已证实,小剂量左旋多巴/多巴丝肼用于治疗多巴反应性肌张力障碍7 d内即可获得显著疗效,作用持久、恒定,而且较少出现不良反应<sup>[13]</sup>。鉴于此,对于临床表现为肌张力障碍的儿童或青年帕金森病患者均应施以小剂量左旋多巴/多巴丝肼进行诊断性治疗,以降低多巴反应性肌张力障碍的误诊率。对本组病例总结表明,对左旋多巴/多巴丝肼治疗不能完全缓解症状的患者,联合应用小剂量盐酸苯海索可获得较好疗效。

参 考 文 献

[1] Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol*, 1976, 14: 215-233.  
 [2] Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol*, 2003, 54 Suppl 6:32-45.  
 [3] Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev*, 2010. [Epub ahead of print]  
 [4] Verbeek MM, Steenbergen-Spanjers GC, Willemsen MA, et al. Mutations in the cyclic adenosine monophosphate response element of the tyrosine hydroxylase gene. *Ann Neurol*, 2007, 62:

422-426.  
 [5] Wu ZY, Lin Y, Chen WJ, et al. Molecular analyses of GCH-1, TH and parkin genes in Chinese dopa - responsive dystonia families. *Clin Genet*, 2008, 74:513-521.  
 [6] Steinberger D, Blau N, Goriunov D, et al. Heterozygous mutation in 5'-untranslated region of sepiapterin reductase gene (SPR) in a patient with dopa - responsive dystonia. *Neurogenetics*, 2004, 5:187-190.  
 [7] Zirn B, Steinberger D, Troidl C, et al. Frequency of GCH1 deletions in Dopa - responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:183-186.  
 [8] Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa - responsive dystonia. *Brain*, 2009, 132(Pt 7):1753-1763.  
 [9] Segawa M. Autosomal dominant GTP cyclohydrolase I (AD GCH1) deficiency (Setawa disease, dystonia 5; DYT5). *Chang Guang Med J*, 2009, 32:1-11.  
 [10] 陈蕾, 张本恕, 安中平. 多巴反应性肌张力障碍的临床特点. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:114-118.  
 [11] Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa - responsive dystonia. *Adv Neurol*, 1988, 50:377-384.  
 [12] Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM, et al. Gender - related penetrance and de novo GTP-cyclohydrolase I gene mutations in dopa-responsive dystonia. *Neurology*, 1998, 50:1015-1020.  
 [13] 万新华, 汤晓芙, 李力波. 多巴反应性肌张力障碍的临床特点. *临床神经病学杂志*, 2005, 18:51-53.  
 [14] 王琳, 万新华. 对《肌张力障碍诊断与治疗指南》的解读. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:216-220.  
 [15] 彭国光, 余刚. 肌张力障碍. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7: 32-35.  
 [16] Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet*, 1994, 8:236-242.  
 [17] Craig SP, Buckle VJ, Lamouroux A, et al. Localization of the human tyrosine hydroxylase gene to 11p15: gene duplication and evolution of metabolic pathway. *Cytogenet Cell Genet*, 1986, 42(1/2):29-32.  
 [18] Lüdecke B, Knappskog PM, Clayton PT, et al. Recessively inherited L-DOPA-responsive parkinsonism in infancy caused by a point mutation (L205P) in the tyrosine hydroxylase gene. *Hum Mol Genet*, 1996, 5:1023-1028.  
 [19] Furukawa Y, Graf WD, Wong H, et al. Dopa - responsive dystonia simulating spastic paraplegia due to tyrosine hydroxylase (TH) gene mutations. *Neurology*, 2001, 56:260-263.  
 [20] Liu X, Zhang SS, Fang DF, et al. GCH1 mutation and clinical study of Chinese patients with dopa - responsive dystonia. *Mov Disord*, 2010, 25:447-451.

(收稿日期:2010-12-30)

本期广告目次

尼膜同(拜耳医药保健有限公司) .....	封二
步长倍通(菏泽步长制药有限公司) .....	对封二
醒脑静(无锡济民可信山禾药业股份有限公司) .....	前插1
倍清星(广东世信药业有限公司) .....	对封三
健朗星(湖南健朗药业有限公司) .....	封三
海奥生物膜(烟台正海生物技术有限公司) .....	封四