

AGOSTINHO DE ALENCAR GUERRA

**DISTONIA RESPONSIVA A LEVODOPA POR MUTAÇÕES NOS GENES *GCH1/*
TH: COORTE DE PACIENTES ATENDIDOS NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE
REABILITAÇÃO**

BRASÍLIA

2023



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

AGOSTINHO DE ALENCAR GUERRA

**DISTONIA RESPONSIVA A LEVODOPA POR MUTAÇÕES NOS GENES *GCH1*/
TH: COORTE DE PACIENTES ATENDIDOS NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE
REABILITAÇÃO**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Von Glehn Silva

**BRASÍLIA
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Dd DE ALENCAR GUERRA, AGOSTINHO
DISTONIA RESPONSIVA A LEVODOPA POR MUTAÇÕES NOS GENES
GCH1/ TH COORTE DE PACIENTES ATENDIDOS NA REDE SARAH DE
HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO / AGOSTINHO DE ALENCAR GUERRA;
orientador Felipe Von Glehn Silva. -- Brasília, 2023.
70 p.

Tese (Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade de
Brasília, 2023.

1. Distonia Responsiva a Levodopa. 2. doença de Segawa.
3. Guanosine Triphosphate cyclohydrolase 1 - GCH1. 4.
tyrosine hydroxylase - TH. 5. Rede Sarah de Hospitais de
Reabilitação. I. Von Glehn Silva, Felipe, orient. II.
Título.

AGOSTINHO DE ALENCAR GUERRA

**DISTONIA RESPONSIVA A LEVODOPA POR MUTAÇÕES NOS GENES *GCH1/*
TH: COORTE DE PACIENTES ATENDIDOS NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE
REABILITAÇÃO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Data da defesa de dissertação: 22/12/2023

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Felipe von Glehn Silva (Presidente)
Universidade de Brasília - UnB

Professora Doutora Clarice Listik
Universidade de São Paulo - USP

Professora Doutora Ingrid Faber de Vasconcelos
Hospital Universitário de Brasília

Professor Doutor Pedro Renato de Paula Brandão (Suplente)
Hospital Sírio Libanês - Brasília

Dedico este trabalho a Deus e a toda minha família, em especial, aos meus pais Marialma de Alencar Guerra e ao meu falecido pai Alberto Guerra, à minha esposa, Adriana Gonçalves da Silva, e às minhas duas filhas, Júlia Gonçalves de Alencar Guerra e Luísa Gonçalves de Alencar Guerra, aos quais amo muito e que me ajudaram em todas as etapas da minha carreira e compreenderam os momentos separados, notadamente, nos últimos anos, por conta da Tese de Mestrado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Felipe von Glehn, que, além de ter me orientado na elaboração deste trabalho, é uma referência para mim como profissional no atendimento aos pacientes e na área de educação e pesquisa científica.

Agradeço aos meus pais, que se dedicaram a vida toda a criar os seus filhos com respeito mútuo, honestidade, amor, interesse ao próximo, em um ambiente acolhedor e de muito trabalho e estudo.

Agradeço a minha amada e querida esposa, Adriana Gonçalves da Silva, que, sempre esteve ao meu lado, com atenção, dedicação, parceria, paciência, carinho, cuidado e suporte. Pude contar ainda com a sua inteligência e conhecimento para me auxiliar nessa dissertação.

Agradeço à toda equipe da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, que dedicam com muito zelo e profissionalismo ao cuidado dos pacientes e registro detalhado dos atendimentos no prontuário médico.

RESUMO

Introdução e Objetivos: A distonia responsiva à dopa (DRD), também conhecida como doença de Segawa, foi descrita pela primeira vez em 1971. Variantes no gene *GCH1*, herdadas em um padrão autossômico dominante, são a causa mais comum da DRD. Na América Latina, houve poucos estudos publicados sobre a DRD. Este estudo tem como objetivo descrever o perfil genético e clínico de um grupo de pacientes de uma rede de hospitais de reabilitação no Brasil. **Métodos:** Este é um estudo retrospectivo de natureza longitudinal. Foram incluídos pacientes admitidos e acompanhados na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, no período compreendido entre 2004 e 2021, com diagnóstico clínico de DRD e submetidos a testes genéticos (*Next Generation Sequencing – NGS e Sanger*) para as variantes *GCH1* e *TH*. O foco principal foi a análise detalhada dos dados históricos e evolutivos dos pacientes diagnosticados com distonia responsiva à levodopa (DRD). **Resultados:** Variantes associadas à DRD foram detectadas em 17 dos 22 pacientes (77%). Variantes no gene *GCH1* foram detectadas em 16 (73%) pacientes e variante no gene *TH* (5%) em somente um paciente. Dos 16 pacientes com variantes no gene *GCH1*, 10 pacientes apresentaram variantes classificadas como patogênicas e 7 pacientes com variantes provavelmente patogênicas. Cinco pacientes não apresentaram variantes detectadas. As características clínicas da amostra foram: idade média de início foi de 7,8 anos de idade, predominância de mulheres, boa resposta a baixas doses de levodopa e significativo atraso no diagnóstico. Fenótipos complexos também foram identificados nesta *coorte*, incluindo um número substancial de indivíduos sem parentesco e sem histórico familiar. Embora com baixa frequência a amostra apresentou discinesias motoras induzidas por levodopa. Adicionalmente, sintomas comportamentais graves com uso de medicação para transtornos psiquiátricos também foi reportado. **Conclusões:** Foram encontrados achados fenotípicos clássicos juntamente com características incomuns como discinesias induzidas por levodopa, alterações comportamentais e uso de medicamentos para transtornos psiquiátricos.

Palavras-chave: *Guanosine Triphosphate cyclohydrolase 1 - GCH1, tyrosine hydroxylase - TH*, distonia responsiva à dopa (DRD), doença de Segawa, Distonia, Distúrbios Distônicos.

ABSTRACT

Introduction: Dopa-responsive dystonia (DRD) is a rare genetic and neurotransmitter disorder also known as Segawa Disease. The guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 (*GCH1*) gene variants, inherited in an autosomal dominant pattern, are the most common cause of DRD. The current study aims to describe the genetic and clinical profile of a Brazilian cohort of DRD patients. **Methods:** Twenty-two patients were recruited from the SARA Network of Rehabilitation Hospitals. A retrospective analysis of phenotype-genotype correlation from the next generation sequencing (NGS) genetic test alongside clinical features and evolution were performed. Clinical measures included: age at the disease onset, gender, time of diagnosis, response to Levodopa medication, behavioral symptoms related to psychiatric disorders. **Results:** Variants in genes associated with DRD were detected in 17 patients (77%), of which 16 (94%) presented variants in the *GCH1* gene (pathogenic variants, n=10; likely pathogenic variants, n=6) and, 1 (5%) in the tyrosine hydroxylase (*TH*) gene. The average age at disease onset was 7.8 years, with a predominant diagnosis in females, accompanied by a significant delay. A moderate positive response to a low dosage of Levodopa was observed. Patients also reported severe behavioral symptoms related to psychiatric disorders and use of medication. **Conclusions:** Not all patients were characterized with typical phenotypes contributing to the significant diagnosis delay. Uncommon occurrences of behavioral symptoms and Levodopa-induced dyskinesias were also found.

Keywords: *Guanosine Triphosphate cyclohydrolase 1 - GCH1, tyrosine hydroxylase - TH, Dopa-responsive dystonia, Segawa disease, Dystonia, Dystonic Disorders.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência de acordo com os tipos de variantes.	37
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados do sequenciamento de nova geração – Next Generation Sequencing (NGS) e Sanger, descrição dos pacientes e classificação de acordo com o American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).....	33
Tabela 2. Resultados do sequenciamento de nova geração – Next Generation Sequencing (NGS) e Sanger por família, descrição dos pacientes e classificação de acordo com o American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).	35
Tabela 3. Número de casos de acordo com a variante.	37
Tabela 4. Histórico familiar e Padrão de Herança.	37
Tabela 5. História Familiar detalhada.	38
Tabela 6. Procedência dos pacientes.....	39
Tabela 7. Tempo - diferença entre idade no início dos sintomas e do diagnóstico. ...	39
Tabela 8. Idade dos pacientes.....	40
Tabela 9. Dado semiológico - Flutuação motora.	40
Tabela 10. Sintomas clínicos.	41
Tabela 11. Primeiros sintomas.	42
Tabela 12. Relação de tempo em idade: sintomas, início levodopa, diagnóstico e atual.	42
Tabela 13. Relação idade e diferença de tempo para sintomas, Levodopa e diagnóstico.....	43
Tabela 14. Descrição de dose e eficiência do medicamento.....	44
Tabela 15. Efeitos adversos do medicamento.....	44
Tabela 16. Descrição medicações extras.	45
Tabela 17. Presença de alterações psiquiátricas e ou cognitivas.	45
Tabela 18. Descrição do diagnóstico inicial e final.	46
Tabela 19. História Familiar dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.....	47
Tabela 20. Procedência dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.....	48
Tabela 21. Descrição sexo e idade dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.....	48

Tabela 22. Antecedentes de risco dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.....	48
Tabela 23. Sintomas clínicos dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.....	49
Tabela 24. Presença de sintomas de distonia, espasticidade e atraso de desenvolvimento dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.....	50
Tabela 25. Relação idade e dose de medicamento dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.	50
Tabela 26. Descrição de outras medicações dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.	51
Tabela 27. Alterações psiquiátricas e cognitivas dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.	51
Tabela 28. Diagnóstico inicial e final dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.....	52
Tabela 29. Histórico familiar para pacientes com ausência de variantes.	54
Tabela 30. Descrição do tempo - idades dos pacientes com ausência de variantes.	54
Tabela 31. Antecedentes de risco e exames do encéfalo dos pacientes com ausência de variantes.	55
Tabela 32. Dados clínicos, sintomas e flutuações motoras dos pacientes com ausência de variantes.	55
Tabela 33. Relação idade e características das doses e efeitos do medicamento nos pacientes com ausência de variantes.....	55
Tabela 34. Outras medicações e alterações psiquiátricas e cognitivas dos pacientes com ausência de variantes.	56
Tabela 35. Diagnósticos dos pacientes com ausência de variantes.	56
Tabela 36. Características demográficas dos pacientes que não realizaram o teste genético.	58
Tabela 37. Histórico familiar dos pacientes que não realizaram o teste genético.	59
Tabela 38. Diagnóstico dos pacientes que não realizaram o teste genético.....	60
Tabela 39. Relação idade em anos e diagnósticos dos pacientes que não realizaram o teste genético.....	60
Tabela 40. Exames da coluna dos pacientes que não realizaram o teste genético. .	61
Tabela 41. Sintomas dos pacientes que não realizaram o teste genético.....	62

Tabela 42. Idades e doses de medicamento dos pacientes que não realizaram o teste genético.	63
Tabela 43. Outras medicações e alterações psiquiátricas e cognitivas dos pacientes que não realizaram o teste genético.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

ACMG	<i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>
AD	Autossômico Dominante
AR	Autossômico Recessivo
BH4	Tetrahydrobiopterina
DRD	Distonia Responsiva a Levodopa
GCH1	Enzima GTP Cicloidrolase I
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
NGS	Next-Generation Sequencing (Sequenciamento de Nova Geração)
PTS	6-Piruvoil Tetra-hidrobiopterina Sintase
QDPR	Redutase da Diidropteridina Quinóide
SCA3	Ataxia Espinocerebelar do tipo 3
SPG11	Paraplegia Espástica Hereditária do tipo 11
SPR	Redutase de Sepiaterina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TH	Tirosina Hidroxilase
VUS	Variant of Uncertain Significance (Variante de Significado Incerto)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Sobre a distonia responsiva à levodopa / <i>GCH1</i> , <i>TH</i> , <i>PTS</i> E <i>QDPR</i>	16
1.2	Aspectos históricos da distonia responsiva à levodopa – <i>GCH1</i>	20
1.3	Sobre a fisiopatologia da distonia responsiva a levodopa relacionada a mutações no gene <i>GCH1</i>	23
1.4	Tratamento da Distonia Responsiva a Levodopa:	24
1.6	Justificativa do estudo.....	29
2	OBJETIVOS	29
2.1	Objetivo geral	29
2.2	Objetivos específicos.....	29
3	MÉTODO	30
3.1	Desenho do estudo	30
3.2	Seleção dos Participantes	30
3.3	Critérios de inclusão	31
3.4	Critérios de exclusão	31
3.5	Aspectos éticos	31
3.6	Análise fenotípica: Metodologia e Parâmetros Avaliados	32
3.7	Análise genética / Interpretação de variantes	32
3.8	Análise dos Dados.....	33
4	RESULTADOS.....	33
4.1	Resultados do sequenciamento de nova geração - NGS	33
4.2	Variante patogênica para <i>GCH1</i>	37
4.3	DRD/ Doença de Segawa / Provavelmente patogênico para <i>GCH1</i> e <i>TH47</i>	37
4.4	DRD/ Doença de segawa/ Ausência de variantes	54
4.5	DRD / Doença de Segawa / Hipótese Clínica / Não fez teste genético	57
5	DISCUSSÃO	64
5.1	Limitações do estudo.....	67
5.2	Perspectivas Futuras.....	67
6	CONCLUSÕES	68
	REFERÊNCIAS	69
	Anexos	73

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sobre a distonia responsiva à levodopa / *GCH1*, *TH*, *PTS* E *QDPR*

A distonia é um distúrbio de movimento involuntário do tipo hiperkinético, caracterizado por contrações sustentadas ou intermitentes, em geral torcionais, que seguem comportamento padronizado e que costumam envolver a co-contracção de músculos agonistas e antagonistas (1). A distonia é reconhecida como o terceiro distúrbio de movimento involuntário mais prevalente, após o tremor e a doença de Parkinson. Esta condição pode manifestar-se de maneira isolada ou em associação com outros distúrbios do movimento. Além disso, a distonia é geralmente considerada uma condição primária, ou seja, uma condição genética que é herdada. Embora a DRD seja predominantemente uma condição genética, existem casos raros em que fatores ambientais ou mutações genéticas adquiridas podem desempenhar um papel no desenvolvimento da doença. Assim, as causas genéticas dessa condição têm sido cada vez mais identificadas como uma fonte primária subjacente (2, 3, 4, 5, 6).

A distonia responsiva a levodopa (DRD) encontra-se dentro de um grupo de distúrbios de movimento de origem genética relacionado a erros inatos do metabolismo potencialmente tratáveis (7). A DRD é também denominada de doença de Segawa, referindo-se ao primeiro autor que descreveu a doença (8), e possui uma característica marcante, que é a excelente resposta terapêutica através do uso de doses baixas de levodopa (9).

Inicialmente, a DRD, ou doença de Segawa, era atribuída a mutação no gene da ciclohidrolase-1 trifosfato de guanossina (*GCH1*) (9), pois essa foi a primeira mutação a ser descrita e é a mais comum. Posteriormente, outros genes foram implicados como causadores da distonia responsiva a levodopa (2,3,4,5,6 e 9). De qualquer forma, a causa mais comum de DRD é a deficiência de GTP-CH-I (enzima GTP ciclohidrolase I) e o padrão de herança mais prevalente é o autossômico dominante.

Uma revisão recente da *Movement Disorder Society* (MDS) gene review (10) fez uma atualização dos termos a serem utilizados e os principais genes implicados nas DRD de herança monogênica. As variantes patogênicas da *GCH1* representam a forma mais prevalente de DRD, sendo a manifestação autossômica dominante por meio de variantes heterozigotas a causa mais comum (10).

Ainda, de forma frequente, mutações recessivas / bialélicas no *GCH1* e em quatro outros genes (tirosina hidroxilase (*TH*), 6-piruvil tetrahydrobiopterina sintase (*PTS*), redutase de sepiaterina (*SPR*) e redutase diidropteridina quinóide (*QDPR*) têm sido associadas a forma monogênicas de DRD (10).

As variantes patogênicas nesses 5 genes (*GCH1*, *TH*, *SPR*, *PTS* e *QDPR*) estão envolvidos na biossíntese ou reciclagem da dopamina / tetrahydrobiopterina.

Todos esses genes codificam enzimas cruciais na via da tetrahydrobiopterina (BH4), bem como na biossíntese e reciclagem da dopamina. Estudos prévios detalharam um fenótipo característico da Distonia Responsiva à Dopamina (DRD), que se apresenta com distonia de início precoce e manifestações de parkinsonismo. (10).

Dessa forma, a “*Movement Disorder Society (MDS) Task Force for the Nomenclature of Genetic Movement Disorders*” recomenda o uso do prefixo “DYT/PARK” para classificar diferentes síndromes de DRD, exemplos: DYT/PARK – *GCH1*; DYT/PARK – *TH*; DYT/PARK – *PTS*; DYT/PARK – *SPR*; DYT/PARK – *QDPR*.

No entanto, grande variação fenotípica e genotípica com enormes diferenças dentro e entre os subgrupos podem resultar em atraso e altas taxas de erros diagnósticos, prejudicando o paciente.

Esse artigo (10) realizou uma revisão sobre DRD relacionado a cinco diferentes genes, todos ligados a biossíntese ou reciclagem da dopamina, no qual foram avaliados um total de 734 pacientes e 333 variantes patogênicas de cerca de 3000 artigos científicos.

A distribuição do grupo de 734 pacientes com DRD sintomático foi a seguinte: AD DYT/PARK – *GCH1* (n=488); AR DYT/PARK – *GCH1* (n=25); DYT/PARK – *TH* (n=104); DYT/PARK – *PTS* (n=64); DYT/PARK – *SPR* (n=42); DYT/PARK – *QDPR* (n=11).

As principais características do grupo de 734 pacientes que apontaram para a presença de DRD foram: presença de distonia, idade de início precoce, excelente resposta a Levodopa, flutuações motoras.

Outros achados clínicos importantes foram: 1) A presença de distonia foi o fenômeno motor mais frequente (80%, n= 587), sendo principalmente de distribuição multifocal ou generalizado; 2) Distonia sem parkinsonismo estava presente em 62% (n=452), mas parkinsonismo sem distonia foi descrito em apenas 11% dos casos

(n=84); 3) Parkinsonismo e distonia ocorreu em poucos pacientes (18%); 4) Distonia combinada estava presente em 18% dos casos (n=135); 5) Flutuações diurnas estavam presentes em 31% (n=231, 63% com informações em falta); 6) Todos os subgrupos mostraram um início precoce, entre a lactância e a infância, com uma mediana entre os grupos de 6 anos (0 – 68 anos); 7) Atraso no diagnóstico com uma mediana de 5 anos e variando de 0 a 61 anos entre os grupos (65% de informações em falta).

As características específicas de grupos genéticos foram: 1) DRD autossômico recessivo (AR) teve distribuição de sexo de forma semelhante; 2) DYT/PARK- *GCH1* autossômico dominante (AD) teve predominância do sexo feminino e idade média mais jovem; 3) A maioria dos portadores assintomáticos, heterozigotos para mutação *GCH1*, eram do sexo masculino; 4) Crises epiléticas e microcefalia foram mais comuns na DYT/PARK- *PTS*; 5) Sintomas autonômicos foram mais comuns na DYT/PARK- *TH* e DYT/PARK- *PTS*; 6) Distúrbios do sono e crises oculogíricas foram mais comuns na DYT/PARK- *SPR*.

Os achados bioquímicos foram: 1) Os ácido homovanílico e o ácido 5-hidroxiindolacético encontravam-se reduzidos na maioria das DRDs; 2) A neopterina e a biopterina estavam aumentadas somente na DYT/PARK- *PTS* e na DYT/PARK- *SPR*; 3) A Hiperfenilalaninemia foi encontrada na DYT/PARK- *PTS*, DYT/PARK- *QDPR* e raramente relatada na forma autossômica recessiva da DYT/PARK- *GCH1*.

Essa revisão identificou como principais indicativos de DRD a presença de distonia, resposta a Levodopa, idade precoce de início e flutuações diurnas. A qualidade da resposta a Levodopa variou muito, apesar do relato de boa resposta terapêutica. Outro achado importante é que pacientes que não tinham mutação *GCH1*, em geral, o quadro sintomático demorou mais tempo para aparecer e sintomas como atraso do desenvolvimento e hipotonia foram os sintomas iniciais mais frequentes.

Com relação ao tratamento, também houve diferenças de acordo com a mutação genética e o padrão de herança. Além da reposição de levodopa, o uso de BH4 e/ou 5-hidroxitriptofano foram muito importantes para o tratamento das formas autossômica recessivas.

Entre todos os grupos, de forma interessante, sintomas psiquiátricos tais como depressão, ansiedade, distúrbios do sono e outras anormalidades de comportamento foram raramente relatados.

Outro achado interessante foi de que 15 pacientes com *DYT/Park-GCH1* tinham DaTScans que mostravam disfunção nigroestriatal. É importante salientar que o DatScan, ou cintilografia de dopamina, pode ser uma ferramenta valiosa na pesquisa e diagnóstico da DRD associada ao gene *GCH1*, fornecendo informações visuais sobre a função dopaminérgica e contribuindo para a compreensão dos fenótipos relacionados a essa condição genética (11). Dentre os pontos relevantes do uso do DatScan, vale destacar os seguintes: 1) O DatScan permite visualizar a função dopaminérgica no cérebro, oferecendo insights sobre a atividade do sistema dopaminérgico; 2) A cintilografia de dopamina pode ajudar a avaliar as vias motoras específicas afetadas pela DRD; e, 3) O DatScan pode auxiliar na distinção entre diferentes distúrbios dopaminérgicos.

Outros genes tem sido implicados com causadores de DRD. Dois novos genes *DNAJC12* e *SLC18A2* também foram implicados recentemente como causadores de DRD e estão envolvidos no metabolismo da dopamina (6). Mutações no *DNAJC12* podem causar atraso do desenvolvimento, hiperfenilalaninemia e distonia, com boa resposta terapêutica ao uso de levodopa e de BH4. No caso da *SLC18A2*, os achados clínicos foram de parkinsonismo-distonia de início na lactância, associado a distúrbios comportamentais e disfunção autonômica. No caso das mutações no gene *SLC18A2*, o uso de agonista dopaminérgico teve um efeito melhor do que a reposição de levodopa.

Outras patologias neurológicas podem apresentar fenótipo de DRD, por comprometer o metabolismo da dopamina, tais como a Ataxia Espinocerebelar do tipo 3, a Paraplegia Espástica Hereditária tipo 11 e a Ataxia-Telangiectasia. No entanto, essas doenças não afetam diretamente as enzimas do metabolismo da dopamina (9).

Em 2018, Lee e colaboradores (13) defenderam o uso dos termos “DRD, DRD-plus, DRD-look alike” (13). As definições propostas pelos autores foram as seguintes: DRD - grupo de distúrbios não neurodegenerativos causados por defeitos genéticos, envolvendo o sistema dopaminérgico nigroestriatal, com manifestações clínicas cardinais; **DRD-plus** - grupo de distúrbios não neurodegenerativos causados por defeitos genéticos, envolvendo o sistema dopaminérgico nigroestriatal, com melhora de sintomas com o uso de levodopa, associado a achados adicionais. Esses achados adicionais incluem início na infância, atraso no desenvolvimento, retardo psicomotor, convulsões e hipotonia, sonolência, hipertermia recorrente, ptose, disfunção

cerebelar, pouca resposta à levodopa ou a outros medicamentos dopaminérgicos, entre outros; **DRD- look alike** - um grupo de 1) distúrbios neurodegenerativos ou não neurodegenerativos que não envolvem o sistema dopaminérgico nigroestriatal ou 2) distúrbios neurodegenerativos que envolvem o sistema dopaminérgico nigroestriatal e que podem apresentar distonia responsiva a medicamentos dopaminérgicos.

Essa mesma terminologia deveria ser usada para descrever o epônimo de doença de Segawa, tais como dispostos: **DRD** - doença de Segawa; **DRD-plus** = doença de Segawa *plus*; **DRD - look alike** - doença de Segawa *look alike*.

O motivo de que o epônimo doença de Segawa seja considerado o mesmo de DRD é que a descrição da doença de Segawa tem as características primordiais clínicas que caracterizam o grupo da DRD (8). Lee e colaboradores (13), nessa publicação de 2018, sugerem que o uso desses termos, poderia auxiliar na melhor compreensão fisiopatológica e definição etiológica, investigação complementar e da terapêutica (13). De qualquer forma, o enfoque dessa tese é na variante mais comum que é a mutação no gene *GCH1*, causando o fenótipo de DRD / doença de Segawa. A terminologia AD DYT/PARK – *GCH1*, para formas autossômicas dominantes ou AR DYT/PARK – *GCH1*, para formas autossômicas recessivas, também será utilizada, pois se referem à mesma condição e é a terminologia atualmente recomendada.

1.2 Aspectos históricos da distonia responsiva à levodopa – *GCH1*

A distonia responsiva a levodopa (Dopa Responsive Dystonia ou DRD) foi inicialmente descrita por Segawa em 1976 (8, 36). O autor descreveu nove pacientes de seis famílias com sintomas motores que mostravam significativa flutuação diurna. Essa característica de flutuação motora diurna da distonia tem sido o principal marcador clínico sugestivo da doença de Segawa. Os sinais e sintomas eram aliviados de forma significativa com repouso, notadamente, após uma noite de sono e agravados durante o dia, podendo já ocorrer pela manhã, mas se agravando ao longo do dia, sendo mais perceptível no final do dia. Outros sinais descritos pelo autor foram: início insidioso em um dos membros, idade de início em geral de 1 – 9 anos, evolução para acometimento de todos os membros em 5 anos após o início dos sintomas. Além disso, não deveriam ocorrer: rigidez, tremor de repouso, sinais piramidais, sinais cerebelares, distúrbios sensitivos. A capacidade cognitiva também não seria afetada.

Ainda na década de setenta, Martin e colaboradores em 1971 (14) e Allen e Knopp em 1976 (15) descreveram casos de pacientes com diagnósticos de

parkinsonismo juvenil e parkinsonismo-distonia hereditário, que responderam a levodopa. Nygaard e Duvoisin em 1986 (16) descreveram uma família que teve distonia e posteriormente parkinsonismo e excelente resposta a levodopa, com efeito sustentado na vida adulta. Posteriormente, em 1988, Nygaard (17) reportou que esses casos deveriam ser categorizados como distonia responsiva à levodopa. Nesse contexto, uma característica distintiva se destacava: a resposta significativa e sustentada à levodopa. Além disso, sinais parkinsonianos começaram a ser identificados como parte integrante da sintomatologia.

Yeboenes e colaboradores em 1988 (18) também descreveram os sintomas de flutuação diurna dos sintomas distônicos e presença de sinais parkinsonianos.

Nygaard e colaboradores (19,20) publicaram artigos detalhando a clínica da distonia responsiva a levodopa. Um dos achados mais relevantes foi que os pacientes comumente tinham tanto sinais motores de distonia quanto sinais motores de parkinsonismo. Outro fator foi a excelente resposta ao uso de levodopa e de forma sustentada por vários anos (10 – 22 anos). Os pacientes também não manifestavam complicações do tratamento, como diminuição da duração do efeito, perda súbita previsível ou imprevisível do efeito, e discinesias. Esses achados clínicos desempenham um papel crucial na distinção de outras causas de distonia, parkinsonismo e até mesmo de outras patologias neurológicas na infância.

Outro achado clínico relevante, foi descrito por Harwood e colaboradores em 1994 (21), em uma família de 6 membros de 4 gerações, que tinham distonia responsiva a levodopa. Nessa família, foi observado quadro de sinais pseudo-piramidais, que incluíam, reflexos tendíneos exagerados e reflexo plantar extensor. De forma interessante, esses sinais desapareceram em alguns pacientes que tiveram início dos sintomas quando crianças. O autor também observou benefícios significativos com doses baixas e sustentados por vários anos e ausência de efeitos adversos com o uso de levodopa.

Por outro lado, Steinberger e colaboradores em 1998 (22), demonstraram uma grande variabilidade na expressão clínica, mesmo em uma mesma família, com casos de pacientes com sinais muito discretos, tais como distonia leve em membros inferiores que ocorriam somente em determinadas tarefas e outros casos mais graves, que levavam a uso de cadeira de rodas, por exemplo.

Brique e colaboradores em 1999 (23) relataram uma família com DRD com quadros de distonia e parkinsonismo, inclusive com tremor de repouso. O estudo genético mostrou mutação no gene *GCH1*.

Hahn e colaboradores em 2001 (24) descreveram uma família com quadro clínico neurológico variável e manifestações psiquiátricas e uma nova mutação no gene *GCH1*. Uma variedade de fenótipos foi descrita, incluindo, distonia, hipereflexia, parkinsonismo responsivo a levodopa, déficit auditivo. Vários familiares tinham sintomas psiquiátricos, tais como ansiedade, depressão, comportamentos obsessivo-compulsivos, transtornos alimentares. De forma interessante, até cerca de 50% dos familiares sofriam de déficit auditivo. O autor sugeriu que sinais e sintomas psiquiátricos deveriam ser considerados como manifestações clínicas da distonia responsiva a Levodopa relacionada a mutações no gene *GCH1*.

Chaila e colaboradores em 2006 (25) relataram achados adicionais em alguns pacientes de uma mesma família de disfunção cerebelar, inclusive com nistagmo horizontal leve nas miradas. Todos tinham distonia, início na infância e sinais piramidais. Alguns pacientes dessa família tinham sinais parkinsonianos: tremor, bradicinesia e rigidez. O tratamento com levodopa melhorou o quadro de distonia, os sinais e sintomas parkinsonianos e os sinais cerebelares. Os autores concluíram que alguns pacientes com DRD podem ter sinais cerebelares.

Grotzsch e colaboradores em 2002 (26) descreveram o anátomo-patológico de um paciente proveniente de uma família com três gerações com DRD. O paciente apresentou sinais de grave despigmentação (hipomelânização) de neurônios grandes da substância nigra e do locus ceruleus, mas não ocorreu redução da quantidade dos neurônios. Os achados foram assimétricos, sendo as áreas laterais mais gravemente despigmentadas do que as áreas mediais.

Em relação ao padrão de herança, Segawa e colaboradores em 1976 (8) e Nygaard e Duvoisin em 1986 detectaram como padrão mais frequente o de herança autossômica dominante.

Furukawa e colaboradores em 1998 (27) mostraram que a penetrância de mutações no gene *GCH1* eram 2,3 maiores nas mulheres do que nos homens. Por outro lado, os descendentes afetados de mulheres ou homens também afetados, não tinham diferenças de penetrância.

1.3 Sobre a fisiopatologia da distonia responsiva a levodopa relacionada a mutações no gene *GCH1*

Em 1994, Rajput e colaboradores (28) realizaram um exame neuropatológico de um paciente com DRD e encontraram números normais de neurônios hipopigmentados com níveis reduzidos de dopamina na substância negra, bem como atividade normal da *TH* e níveis normais de proteína *TH* na substância negra. Não foram encontradas evidências de um processo degenerativo, mas houve uma redução de dopamina (8% do controle no putâmen e 18% do controle no caudado), além de uma redução da atividade da tirosina hidroxilase *TH*. Os autores concluíram que a capacidade de síntese de dopamina estaria prejudicada ou que poderia ter ocorrido uma redução da arborização dos terminais de dopamina estriatal (36).

Em 1993, Nygaard et al. (29) descreveram uma diminuição no conteúdo de melanina na substância negra, com contagens normais de células neuronais e morfologia preservada, sugerindo uma redução no desenvolvimento do número de terminações nervosas dopaminérgicas no striatum. Em 1999, Furukawa e col (27) avaliaram exames neuropatológicos de 2 pacientes com DRD e encontraram uma diminuição substancial da tetrahydrobiopterina (BH4) cerebral, redução de neopterin cerebral e baixos níveis de proteína tirosina hidroxilase, provavelmente secundários à deficiência de BH4. Em 1994, Ichinose e col (31) encontraram atividades mais elevadas da GTP ciclo-hidrolase I em homens do que em mulheres, o que pode justificar a predominância de 4:1 de mulheres na distonia responsiva a levodopa.

As flutuações diurnas características dessa desordem podem ser explicadas pelo tempo de meia-vida relativamente curto da tetrahydrobiopterina. Os pacientes podem sintetizar tetrahydrobiopterina a uma taxa baixa que não é suficientemente alta para compensar o consumo do cofator durante o dia, levando assim à agravamento dos sintomas à noite.

Em 2003, Segawa e col (32) apresentaram evidências de neuroimagem, neurofisiologia e bioquímica para confirmar a preservação normal da estrutura de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Os achados sugeriram que a diminuição de dopamina estriatal e a diminuição do nível de tirosina hidroxilase são a principal patologia da DRD autossômica dominante. Em 2015, Lewthwaite e col (11) descreveu uma nova variante *GCH1* podendo causar neurodegeneração. Em 2022, Weissbach e colaboradores (10) fizeram uma revisão sistemática das DRDs e detectaram 15

pacientes com DYT/Park-*GCH1* que tinham DaTScans sugestivas de neurodegeneração nigroestriatal. Inclusive, o uso de DatScan pode ser uma ferramenta que venha ajudar a compreender mais os fenótipos relacionados com o gene *GCH1* (10, 11).

1.4 Tratamento da Distonia Responsiva a Levodopa:

O tratamento da DRD foi revisto de acordo com a patologia genética de base (33). As informações do estudo de revisão de Kim e colaboradores (33) são apresentados abaixo.

A levodopa junto com um inibidor da descarboxilase se mostrou um tratamento eficaz, sendo usada como terapia de manutenção na maioria dos casos (96,3%). As doses diárias de levodopa variaram, mas foram geralmente menores que 600 mg. Nessa revisão, três pacientes não se beneficiaram da levodopa, e um deles apresentou piora no quadro.

Ainda, nesse estudo, 22 pacientes (5,4%) desenvolveram discinesias induzidas pela levodopa que foram controladas ajustando a dose da medicação, seja reduzindo, aumentando gradualmente, ou alterando a frequência de uso. Surpreendentemente, 3 pacientes apresentaram melhora nas discinesias induzidas por levodopa sem qualquer mudança no tratamento. Dois pacientes receberam amantadina para tratar as discinesias induzidas por levodopa, com efeitos positivos, e apenas um paciente trocou a levodopa pelo triexifenidil devido às discinesias. Outros dois pacientes mudaram para agonistas da dopamina por causa de náuseas e dores de cabeça causadas pela levodopa.

Os anticolinérgicos, como o triexifenidil, foram a segunda medicação mais usada. As doses diárias variaram de 2 a 20 mg, com 15 de 16 pacientes reportando benefícios. Alguns pacientes utilizaram o triexifenidil sozinho como tratamento, e alguns responderam melhor a ele do que a levodopa. Outros precisaram de uma combinação de triexifenidil e levodopa para controlar melhor os sintomas. Medicamentos como agonistas da dopamina, 5-HTP (5-Hidroxitriptofano) e BH4 (Tetraidrobiopterina) foram raramente utilizados.

Em um grupo de 15 pacientes com deficiência de *AR GCH-1*, a maioria (53,3%) foi tratada com monoterapia de levodopa, enquanto cerca de 40% recebeu uma combinação de levodopa com 5-HTP e BH4. Todos os pacientes tiveram doses de levodopa e inibidor da descarboxilase variando de 1 a 16 mg/kg por dia. Discinesias

induzidas pela levodopa foram observadas em 13,3% dos casos (2 pacientes). Quase metade dos pacientes também foi tratada com 5-HTP e BH4, com doses de 1 a 8 mg/kg e 1 a 10 mg/kg diariamente, respectivamente. No entanto, não foi possível determinar os benefícios isolados do 5-HTP e BH4, pois todos estavam também recebendo levodopa.

Entre 70 pacientes com deficiência de *TH*, a levodopa com inibidor da descarboxilase em monoterapia foi o tratamento mais usado (64,3%). As doses da levodopa variaram bastante, com a maioria dos pacientes (61 de 70) reportando benefícios. Discinesias induzidas pela levodopa foram comuns (34,3% dos pacientes), com dois deles melhorando com o uso de amantadina. Inibidores da monoamina oxidase B, como a selegilina, foram utilizados por 22 pacientes, principalmente aqueles com resposta parcial ou efeitos colaterais da levodopa, sendo 17 deles tratados com uma combinação de L-dopa e selegilina. Este foi o segundo regime mais comum (24,3%). Agonistas da dopamina e anticolinérgicos foram raramente empregados e mostraram pouco efeito benéfico.

Em um grupo de 18 pacientes com deficiência de *PTPS*, a combinação de BH4, levodopa e 5-HTP emergiu como o tratamento de manutenção mais frequente, adotado por 88,9% dos pacientes. As doses desses medicamentos variaram entre 0,1 e 18 mg/kg diariamente para levodopa, 0,1 a 20 mg/kg diariamente para 5-HTP, e 0,45 a 40 mg/kg diariamente para BH4. Observou-se que discinesias induzidas pela L-dopa foram um efeito colateral comum, afetando 44,4% dos pacientes. Adicionalmente, em 5 pacientes, o uso de agonistas da dopamina, especificamente a administração concomitante de pramipexol com L-dopa, mostrou-se eficaz na redução tanto da dose quanto do número de administrações de L-dopa, contribuindo para uma melhora no quadro clínico.

Em um estudo com 27 pacientes com deficiência de *SR*, a monoterapia com levodopa foi o tratamento mais comum, usada por 55,6% dos pacientes, seguida pela combinação de levodopa com 5-HTP, empregada em 29,6% dos casos. Todos os pacientes que usaram levodopa com inibidor da descarboxilase obtiveram benefícios, com as doses variando de 0,16 a 20,0 mg/kg diariamente. Discinesias induzidas pela levodopa foram um efeito colateral frequente, afetando 37% dos pacientes, mas a maioria melhorou com ajustes na dosagem da levodopa. Apenas um paciente necessitou adicionar um agonista da dopamina. O 5-HTP foi o segundo medicamento

mais utilizado, mostrando-se benéfico em 8 de 10 pacientes tratados, com doses que variaram de 0,75 a 16,0 mg/kg diariamente. Outros tratamentos, como agonistas da dopamina, anticolinérgicos, IMAOs (Inibidores da Monoamina Oxidase) e BH4, foram raramente utilizados.

O tratamento para deficiência de DHPR envolveu um grupo limitado de apenas 5 pacientes. Nesses casos, foi adotada a combinação de levodopa e inibidores da descarboxilase com 5-HTP, com as doses variando entre 1 a 15,8 mg/kg diariamente para levodopa e de 0,9 a 11 mg/kg diariamente para 5-HTP.

É importante salientar que pacientes com deficiência de AADC (Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase), causada por variantes patogênicas no gene *DDC* e por variantes *SLC18A2* que codificam o Transportador Vesicular de Monoaminas 2 (VMAT2), tem uma resposta melhor a agonistas dopaminérgicos.

Em geral, a levodopa é usada com inibidores da descarboxilase como carbidopa ou benserazida, para bloquear a conversão periférica em dopamina. Essa coadministração não apenas aumenta a biodisponibilidade, mas também reduz efeitos colaterais periféricos. A dose terapêutica recomendada de L-dopa varia de acordo com o tipo de defeito enzimático.

Em DRD causada por deficiência de *AD GCH-1*, a dose inicial recomendada de L-dopa é de 25 a 50 mg diariamente, aumentando para 100 a 300 mg diariamente. Uma dose de manutenção mais alta de levodopa é necessária para pacientes com deficiências de *AR GCH-1*, *PTPS* e *DHPR* em comparação com aqueles com deficiência de *SR*.

Os clínicos devem ser cautelosos, pois as discinesias podem ocorrer comumente em pacientes com DRD-plus, especialmente devido às deficiências de *SR*, *TH* e *PTPS*. O estudo atual mostrou que LIDs foram relatadas em 37%, 34,3% e 44,4% dos pacientes com deficiências de *SR*, *TH* e *PTPS*, respectivamente. Nestes pacientes, uma dose inicial muito baixa de L-dopa de 0,5 a 1 mg/kg diariamente dividida em 4 a 6 doses é recomendada.

A Amantadina é um medicamento que funciona tanto como um agonista parcial da dopamina quanto como um antagonista parcial do receptor N-metil-D-aspártico. Se o ajuste de dose da L-dopa for insuficiente para tratar as discinesias induzidas por levodopa em pacientes com DRD e DRD-plus, então a amantadina deve ser considerada. A dose recomendada de amantadina é de 4 a 6 mg/kg diariamente.

Os Agonistas da dopamina são considerados tratamento de primeira linha para pacientes com DRD-plus causada por deficiência de AADC, e um tratamento de segunda linha para aqueles com DRD-plus causada por deficiências em *AR GCH-1*, *PTPS* e *DHPR*.

Os Inibidores não seletivos da MAO, como tranilcipromina, são o tratamento de primeira linha para DRD-plus causada por deficiência de AADC, enquanto inibidores seletivos da MAO-B, como selegilina, são o tratamento de segunda linha para DRD-plus causada por deficiência de TH. Inibidores seletivos da MAO-B na deficiência de AADC não são recomendados, pois não bloqueiam a degradação da serotonina. A dose inicial recomendada de tranilcipromina é de 5 mg diariamente e é aumentada para 10 a 15 mg diariamente. É importante que os clínicos estejam atentos ao prescrever tranilcipromina, pois pode causar crise hipertensiva devido ao aumento dos níveis de tiramina. A dose inicial recomendada de selegilina varia de 0,1 mg/kg a 0,5-1 mg diariamente, podendo ser aumentada conforme a necessidade.

O BH4 é utilizado para diminuir os níveis de fenilalanina em casos de hiperfenilalaninemia decorrentes de deficiências em *AR GCH-1*, *PTPS* e *DHPR*. Mesmo com dados insuficientes sobre sua eficácia e segurança, o BH4 é recomendado como suplemento nestes casos. A dose inicial usual é de 1 a 2 mg/kg por dia, aumentando para 5 a 10 mg/kg. Geralmente, o BH4 é usado junto com L-dopa e 5-HTP, ajustando-se a dose para manter os níveis de fenilalanina no soro abaixo de 120 $\mu\text{mol/L}$.

O 5-HTP é o tratamento de primeira linha para deficiências de *AR GCH-1*, *PTPS*, *SR* e *DHPR*, beneficiando sintomas motores e não motores. Pacientes com deficiências de *AR GCH-1*, *PTPS* e *DHPR* podem necessitar de doses mais altas de 5-HTP do que aqueles com deficiência de *SR*. É importante monitorar efeitos colaterais como náusea, vômito, ansiedade, dor abdominal, diarreia e sonolência.

Os anticolinérgicos são considerados um tratamento secundário para DRD causada por deficiência de *AD GCH-1* e DRD-plus causada por deficiência de AADC, sendo mais eficazes em pacientes com deficiência de *AD GCH-1*. A dose inicial recomendada de triexifenidil para DRD causada por deficiência de *AD GCH-1* é de 2 mg diariamente, aumentando para 6 a 10 mg.

Além disso, o tratamento com ácido fólico e piridoxina é recomendado para pacientes com DRD-plus. O ácido fólico é indicado para casos de DRD-plus causados

por deficiência de DHPR, e a piridoxina é sugerida para DRD-plus devido à deficiência de AADC, para aumentar a atividade residual do AADC.

1.5 Sintomas não motores da Distonia Responsiva a Levodopa

Os pacientes com DRD podem sofrer de sintomas neuropsiquiátricos, notadamente, de Depressão, além de distúrbios do sono, sintomas de dor, sintomas cognitivos e distúrbios autonômicos, trazendo impacto na qualidade de vida (34,35).

Os principais achados da revisão da *Nonmotor Symptoms in Dopa-Responsive Dystonia* sugerido por Antelmi e colaboradores (35) foram: 1. Sintomas neuropsiquiátricos, especialmente depressão, foram comuns nos estudos de coorte, podendo preceder ou ser a única manifestação dos sinais motores. Contudo, os dados sobre a frequência e prevalência desses sintomas ainda são limitados e inconsistentes entre diferentes estudos. É importante notar que todos os estudos foram realizados em pacientes já em tratamento com levodopa, indicando a necessidade de pesquisas prospectivas em pacientes sem tratamento prévio; 2. Relatos frequentes de má qualidade de sono foram observados, mas estudos de polissonografia (PSG) não identificaram anormalidades significativas do sono em pacientes com AD-DRD geneticamente comprovada. Isso levanta dúvidas se as queixas de sono não restaurador são uma característica primária da DRD ou se estão relacionadas a outras condições associadas; 3. Um estudo relatou comprometimento cognitivo em uma pequena porcentagem de pacientes, mas não naqueles tratados com L-dopa desde a infância. Isso sugere a necessidade de uma avaliação cognitiva mais aprofundada, considerando aspectos bioquímicos, tratamento em curso, gravidade da doença e características neuropsicológicas; 4. Quanto às funções autonômicas, o único estudo realizado não encontrou anormalidades em pacientes com DRD. Mais pesquisas são necessárias para uma conclusão definitiva; 5. Estudos bioquímicos e experimentais sugerem um papel do GTP na modulação da dor em DRD, mas a resposta à inflamação e a percepção da dor ainda não foram investigadas em pacientes com DRD.

Conclui-se que NMS não são tão comuns em DRD, apesar da alteração de todos os metabólitos do BH4. A mutação do gene *GCH1* pode afetar principalmente os neurônios dopaminérgicos, resultando em sintomas motores mais evidentes. Estudos em modelos animais mostraram variações na expressão do mRNA mutante

em diferentes regiões cerebrais, sugerindo uma regulação diferenciada do *GCH1* no cérebro humano.

1.6 Justificativa do estudo

A realização de pesquisas clínicas e genéticas, tal como proposta pelo presente estudo, é de suma importância para o avanço do conhecimento médico-científico, especialmente no que tange ao entendimento das variantes genéticas prevalentes e suas respectivas manifestações clínicas. Há uma necessidade premente de explorar de forma detalhada a variação fenotípica associada tanto às mutações geneticamente caracterizadas quanto àquelas recentemente identificadas. Esta investigação minuciosa visa não apenas elucidar os padrões clínicos mais recorrentes que podem guiar a elaboração de fluxogramas diagnósticos e terapêuticos eficazes, mas também focar nas manifestações clínicas menos comuns. Estas últimas, embora mais raras, possuem potencial significativo para impactar o processo diagnóstico e as estratégias terapêuticas adotadas.

O estudo proposto, portanto, não apenas contribui para a expansão da base de conhecimento existente sobre variações genéticas e suas implicações clínicas, mas também desempenha um papel crucial na otimização de abordagens diagnósticas e terapêuticas, considerando tanto as apresentações clínicas típicas quanto aquelas menos frequentes, mas igualmente relevantes. A compreensão aprofundada obtida por meio desta pesquisa pode, assim, facilitar intervenções mais personalizadas e eficazes no tratamento de condições genéticas variadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este estudo tem como finalidade primordial a caracterização detalhada dos aspectos clínicos e a análise dos resultados de testes genéticos em pacientes com suspeita diagnóstica de Distonia responsiva à Levodopa (DRD), atendidos na rede Sarah de Hospitais de Reabilitação. O objetivo é proporcionar um entendimento abrangente sobre a condição, abordando tanto os sinais clínicos quanto as implicações genéticas associadas.

2.2 Objetivos específicos

Caracterização Fenotípica: Identificar e descrever as características fenotípicas dos pacientes diagnosticados com DRD na rede Sarah de Hospitais de Reabilitação.

Este objetivo visa aprofundar o conhecimento sobre as manifestações clínicas da doença nessa população específica.

Identificação de Variantes Genéticas: Investigar a presença de novas variantes genéticas nos pacientes com DRD. Este ponto é crucial para entender se existem mutações genéticas previamente não associadas à DRD nessa população.

Correlação Genótipo-Fenótipo e Desfechos Clínicos: Estabelecer correlações entre as variantes genéticas identificadas e os achados clínicos, incluindo as abordagens terapêuticas utilizadas e os desfechos clínicos observados. O objetivo é compreender como as variações genéticas influenciam o quadro clínico dos pacientes e os resultados do tratamento, contribuindo assim para um manejo clínico mais efetivo e personalizado.

3 MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

Este estudo caracteriza-se como uma investigação retrospectiva de natureza longitudinal. O foco principal é a análise detalhada dos dados históricos e evolutivos dos pacientes diagnosticados com distonia responsiva à levodopa (DRD).

3.2 Seleção dos Participantes

Foram incluídos no estudo todos os pacientes admitidos e acompanhados na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, no período compreendido entre 2004 e 2021, que receberam um diagnóstico clínico de DRD e foram submetidos a testes genéticos para as variantes *GCH1* e *TH*. A coleta dos dados foi realizada de maneira retrospectiva, a partir dos prontuários eletrônicos dos pacientes atendidos em todas as unidades da Rede Sarah, com ênfase especial naqueles que, além do diagnóstico de DRD, realizaram os testes genéticos citados.

A Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação possui unidades nas cidades brasileiras de Brasília, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza, São Luís, Macapá e Belém. Na unidade de Brasília, fizemos a análise retrospectiva de todos os atendidos entre 2004 e 2021, incluindo, os que não fizeram teste genético.

Os testes genéticos para pesquisa de *GCH1* e *TH* foram realizados na unidade de Brasília. Para cada paciente incluído no estudo, foi realizada uma análise retrospectiva das características fenotípicas que levaram à indicação do teste genético.

No total foram incluídos 36 pacientes, destes, 22 pacientes de toda a rede SARAH realizaram teste genético.

3.3 Critérios de inclusão

A inserção dos pacientes nestes trabalho seguiu os seguintes critérios de inclusão: a) paciente ser atendido da Rede SARAH de hospitais de Reabilitação de qualquer unidade do país; b) diagnóstico de distonia responsiva a Levodopa (DRD); c) ter sido atendido na rede SARAH entre os nos de 2004 a 2021. Adicionalmente, alguns pacientes da rede SARAH localizado em Brasília -DF foram inseridos mesmo sem terem realizado o teste genético. Os 14 pacientes sem teste genético foram incluídos para uma melhor caracterização fenotípica da DRD, com um maior número amostral.

3.4 Critérios de exclusão

Critérios de exclusão: Outros diagnósticos neurológicos que pudessem explicar o quadro clínico de DRD; Pacientes que não foram submetidos à pesquisa genética de GCH1 e TH, com exceção daqueles com diagnóstico de DRD atendidos na unidade do Sarah Brasília.

3.5 Aspectos éticos

Este trabalho foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. Foram respeitadas as normas vigentes para Pesquisa em Seres Humanos, segundo a resolução do Ministério da Saúde (MS) e Conselho Nacional de Saúde (CNS), através da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Resolução 466/2012.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do SARAH - Brasília, que dispensou a necessidade de consentimento informado devido à natureza retrospectiva deste estudo (CAAE: 51250021.6.0000.0022).

Este trabalho dispensa o uso do TCLE por se tratar de um trabalho retrospectivo de análise de prontuário.

Os pacientes já foram tratados previamente com a Levodopa, que é uma medicação em geral segura para o tratamento da Distonia e, em geral, em doses menores do que as utilizadas em outras patologias, como a Doença de Parkinson. Além disso, os testes genéticos já foram realizados e o objetivo foi auxiliar na definição diagnóstica.

Os riscos são principalmente relacionados a vazamento de dados, mas foram tomadas todas as medidas de sigilo e confidencialidade dos dados dos participantes

de pesquisa, a fim de que não seja possível a sua identificação, conforme previsto na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Podemos dividir em benefícios diretos aos participantes ao compreender melhor os sintomas clínicos relacionados as patologias genéticas encontradas e benefícios indiretos ao favorecer o atendimento aos pacientes com diagnóstico ainda amplo de distonia, mas que podem ter distonia responsiva à levodopa e assim, serão beneficiados, com o presente estudo, nas etapas de diagnóstico, teste terapêutico com levodopa, pesquisa genética, criação de fluxogramas, modelos de classificação clínico e genético e favorecer a realização de novos estudos científicos na área.

3.6 Análise fenotípica: Metodologia e Parâmetros Avaliados

Para a realização da análise fenotípica neste estudo, procedeu-se à coleta abrangente de dados, abarcando variáveis demográficas e clínicas. Os parâmetros coletados incluem:

Dados Demográficos: Gênero, idade atual dos pacientes, e histórico familiar de condições neurológicas;

Evolução Clínica: Idade de início dos sintomas, manifestações clínicas observadas, diagnóstico inicial, idade no momento do diagnóstico, e padrão de herança genética, se aplicável;

Tratamento com Levodopa: Dose inicial, eficaz e final de levodopa administrada, além dos efeitos adversos observados, latência e resposta ao tratamento com levodopa;

Diagnóstico e Prognóstico: Diagnóstico final, tempo decorrido até o diagnóstico final, e resultados relevantes obtidos de exames de imagem cerebral;

Avaliação Neuropsiquiátrica e Cognitiva: Presença de alterações cognitivas, diagnósticos de doenças psiquiátricas concomitantes, e uso de outros medicamentos;

Avaliação da Marcha e Semiologia: A marcha comunitária foi avaliada como um desfecho importante. Houve uma atenção particular às características semiológicas, priorizando a análise da presença de flutuações motoras e a determinação de se a distonia representou o principal sinal neurológico nos pacientes estudados.

3.7 Análise genética / Interpretação de variantes

O DNA genômico foi extraído do sangue periférico, quantificado e submetido à preparação da biblioteca utilizando a metodologia de enriquecimento de amplicons TruSeq® (Illumina). A biblioteca obtida foi submetida a sequenciamento de próxima

geração (*Next Generation Sequencing* - NGS) na plataforma MiSeq (Illumina) e ao teste genético de Sanger. A tabela 1 em anexo descreve os pacientes que foram submetidos ao teste de NGS ou Sanger. Os pacientes que fizeram testes genéticos para pesquisa de DRD foram submetidos a investigação de variantes nos genes *GCH1* e *TH*. Os dados foram processados usando o BaseSpace (Illumina). As variantes foram analisadas pelo aplicativo VariantStudio 2.2 (Illumina) e comparadas aos bancos de dados ClinVar e HGMD. Elas foram classificadas de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

3.8 Análise dos Dados

Foi realizada uma análise descritiva dos achados. Foram realizados cálculos de média e mediana para facilitar a interpretação dos dados levantados.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados do sequenciamento de nova geração - NGS

De 2004 a 2021, em toda a Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, foram realizados 22 testes genéticos com pesquisas direcionadas para investigar DRD (distonia responsiva a levodopa), através da técnica de (sequenciamento de nova geração) NGS. No painel de genes analisados estavam inclusos os genes *GCH1* e *TH*, que são associados com a DRD ou doença de Segawa.

Como resultado da avaliação por NGS, obtivemos a identificação de variantes em genes associados com a DRD em 17 pacientes de 22 pacientes investigados (77%). Dentre eles, 16 casos dos 17 com variantes detectadas ocorreram no gene *GCH1* (94%) e um caso foi no gene *TH* (5%). As tabelas 1 e 2 apresentam os resultados dos testes genéticos.

Tabela 1. Resultados do sequenciamento de nova geração – Next Generation Sequencing (NGS) e Sanger, descrição dos pacientes e classificação de acordo com o American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Paciente	Gene	Seq. de Ref.	Sexo Padrão de Herança	Variante	Alteração. no Aminoácido	Alelos	UMD Pred. Score	Evidência para Class.	ACMG
----------	------	--------------	------------------------------	----------	-----------------------------	--------	--------------------	--------------------------	------

1	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	F	AD	c.607 G>A	p.(Gly203Arg)	HET	100	PP3, PP5, PM1 e PM2	5
2	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	M	AD	c.607 G>A	p.(Gly203Arg)	HET	100	PP3, PP5, PM1 e PM2	5
3	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	AD	c.646 C>T	p.(Gly216Ter)	HET	100	PVS1, PP5 e PM2	5
4	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	AD	c.646 C>T	p.(Gly216Ter)	HET	100	PVS1, PP5 e PM2	5
5	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	AD	c.646 C>T	p.(Gly216Ter)	HET	100	PVS1, PP5 e PM2	5
6	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	M	AD	c.646 C>T	p.(Gly216Ter)	HET	100	PVS1, PP5 e PM2	5
7	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	CNR	c.524A>G	p.(Tyr175Cys)	HET	X	PP3, PP5, PM1 e PM2	5
8	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	M	CNR	c.607 G>A	p.(Gly203Arg)	HET	100	PP3, PP5, PM1 e PM2	5
9	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	F	CNR	c.607 G>A	p.(Gly203Arg)	HET	100	PP3, PP5, PM1 e PM2	5
10	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	CNR	c.159 G>A	p.(Trp53Ter)	HET	NR	PVS1; , PP5 e PM2	5
11	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	CNR	c.604 G>A	p.(Val202Ile)	HOM	60	PP3, PM1 e PM2	4
12	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	CNR	c.275 T>C	p.(Leu92Pro)	HET	75	PP3, PM1, PM2 e PM5	4
13	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	M	AR	c.415T>G	p.(Ser139Ala)	HOM	96	PP3 e PM2	4
14	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	AR	c.415T>G	p.(Ser139Ala)	HOM	96	PP3 e PM2	4
15	<i>TH</i>	NM 199292.4	F	CNR	c.817 C>T	p.(Leu273Phe)	HOM	63	PP32, PP3, PP5 e PM2	4

16	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	M	CNR	c.671 A>G	p.(Lys224Arg)	HET	72	PP4, PP5 e PM2	4*
17	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	M	CNR	c.671 A>G	p.(Lys224Arg)	HET	72	PP4, PP5 e PM2	4*
18	<i>GCH1</i>	NR	F	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N R
19	<i>GCH1</i>	NR	M	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N R
20	<i>GCH1</i>	NR	F	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N R
21	<i>GCH1</i>	NR	F	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N R
22	<i>GCH1</i>	NR	F	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N R

Abreviações: AD, Autossômico Dominante; CNR; Caso Não Relacionado; AR, Autossômico Recessivo; HET, Heterozigose; HOM, Homozigose; NR, Não Reportado; M, Masculino; F, Feminino. ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics. *Os casos 16 e 17 foram classificados como provavelmente patogênicos, porém existem dados conflitantes sobre essa variante.

Tabela 2. Resultados do sequenciamento de nova geração – Next Generation Sequencing (NGS) e Sanger por família, descrição dos pacientes e classificação de acordo com o American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Pacientes Família 1	Gene	Seq. de Ref.	Sexo	Padrão de Herança	Variante	Alteração no Aminoácido	Alelos	ACMG
1	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	F	AD	c.607 G>A	p.(Gly203Arg)	HET	5
2	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	M	AD	c.607 G>A	p.(Gly203Arg)	HET	5
Pacientes Família 2								
3	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	AD	c.646 C>T	p.(Gly216Ter)	HET	5
4	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	AD	c.646 C>T	p.(Gly216Ter)	HET	5
5	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	AD	c.646 C>T	p.(Gly216Ter)	HET	5
6	<i>GCH1</i>	NM 000161.2	M	AD	c.646 C>T	p.(Gly216Ter)	HET	5

Pacientes Família 1	Gene	Seq. de Ref.	Sexo	Padrão de Herança	Variante	Alteração no Aminoácido	Alelos	ACMG
Pacientes Família 3								
13	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	M	AD	c.145 T>G	p.(Ser139Ala)	HOM	4
14	<i>GCH1</i>	NM 000161.3	F	AD	c.145 T>G	p.(Ser139Ala)	HOM	4

Abreviações: AD, Autossômico Dominante; CNR; Caso Não Relacionado; AR, Autossômico Recessivo; HET, Heterozigose; HOM, Homozigose; NR, Não Reportado; M, Masculino; F, Feminino.

As variantes encontradas foram classificadas segundo as diretrizes definidas pelo *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* (35). Embora os casos dos pacientes 16 e 17 tenham sido classificados como provavelmente patogênicos, houveram discordâncias entre examinadores, ou seja, resultados conflitantes sobre essa variante.

Para o gene *TH*, a variante encontrada em homozigose está classificada com provavelmente patogênica. Para o gene *GCH1*, em 10 pacientes foram encontradas variantes classificadas como patogênicas, presentes em heterozigose, 7 pacientes possuíam variantes classificadas como provavelmente patogênicas, sendo que em 4 eram em homozigose e 3 casos em heterozigose. Para 5 pacientes não foram identificadas variantes significativas. A figura 1 apresenta a prevalência de acordo com a classificação das variantes. A tabela 3 apresenta o número de casos de acordo com a classificação das variantes.

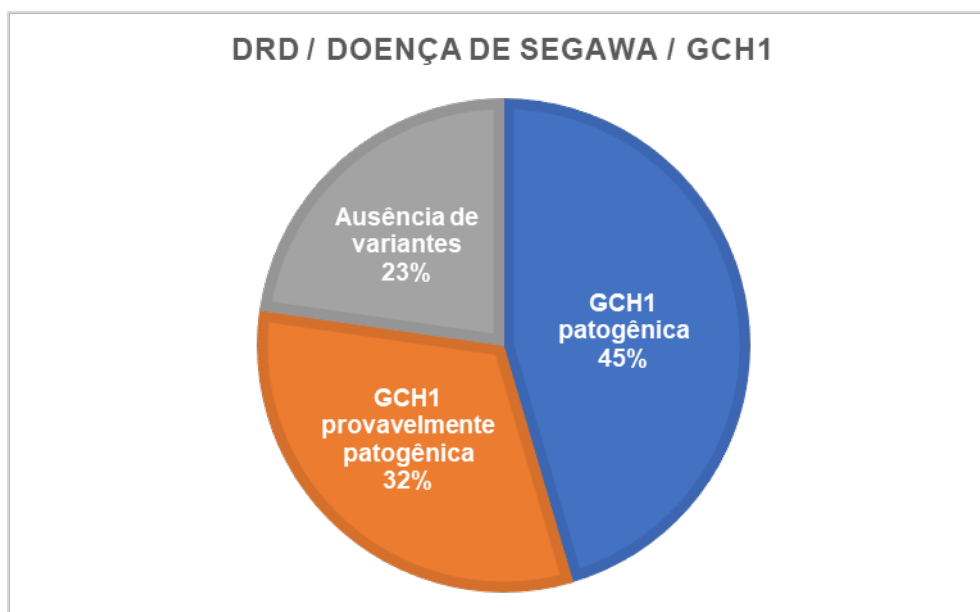


Figura 1. Prevalência de acordo com os tipos de variantes.

Tabela 3. Número de casos de acordo com a variante.

DRD / Doença de Segawa / GCH1	
<i>GCH1</i> patogênica	10
<i>GCH1</i> provavelmente patogênica	7
Ausência de variantes	5
Total	22

4.2 Variantes patogênicas para *GCH1*

Com relação aos 10 pacientes com quadro clínico e mutação patogênica, os principais achados clínicos estão descritos nas tabelas de número 4 à 24. A maioria dos pacientes com *GCH1* patogênico teve histórico familiar de DRD presente.

No histórico familiar de DRD, 6 de 10 pacientes (60%) tiveram mutação patogênica e 4 de 10 pacientes (40%) sem histórico familiar. Um paciente teve histórico familiar de doença neurológica na família, mas não conclusivo.

O padrão de herança autossômico dominante ocorreu em 4 de 10 pacientes (40%) sendo 67% dos casos com HF de DRD. Veja tabela 4.

Houve predomínio do sexo feminino, sendo 8 do sexo feminino e 2 do sexo masculino, razão 4:1.

Tabela 4. Histórico familiar e Padrão de Herança.

Paciente (ID)	HF DRD	Historico Familiar	Padrão de Herança	Sexo
1	Sim	Sim	Autossômico Dominante	F
2	Sim	Sim	Autossômico Dominante	M
3	Sim	Sim	Autossômico Dominante	F
4	Sim	Sim	Autossômico Dominante	F
5	Sim	Sim	Autossômico Dominante	F
6	Sim	Sim	Autossômico Dominante	M
7	Não	Não	Sem HF	F
8	Não	Sim	Sem HF de DRD	F
9	Não	Não	Sem HF	F
10	Não	Não	Sem HF	F

Abreviações: ID, identidade para classificação do paciente; HF, histórico familiar; DRD, Distonia responsiva a levodopa; M, masculino; F, feminino.

Importante salientar que os pacientes 1 e 2 são mãe e filho e que tem outros casos de doença neurológica na família. Ainda os pacientes 3, 4, 5 e 6 são da mesma família, parentes de primeiro grau de duas gerações. Conforme apresentado na tabela 5.

Tabela 5. História Familiar detalhada.

Paciente (ID)	Consanguinidade	História Familiar Detalhada
1	Não	01 filho com DRD variante patogênica / prima materna: deficiência intelectual e atraso para marcha / primo: não anda
2	Não	Mãe com DRD variante patogênica
3	NR	A sua irmã, a sua mãe, o seu tio com diagnóstico de DRD variante patogênica
4	Não	A sua irmã, a sua mãe, o seu tio com diagnóstico de DRD variante patogênica
5	NR	As suas filhas e um irmão
6	Não	A sua irmã e duas sobrinhas
7	Não	Sem histórico familiar
8	Não	Tio paterno: dificuldade progressiva na marcha, necessitando de cadeira de rodas, mas sem diagnóstico/ irmã tem Ataxia de Friedreich
9	Não	Sem histórico familiar
10	Não	Sem histórico familiar

Abreviações: ID, identidade para classificação do paciente; DRD, Distonia responsiva a levodopa; NR, não reportado.

A maioria dos pacientes com teste *GCH1* patogênico foram atendidos no Sarah Brasília-DF e foram provenientes das regiões do Sudeste do país e do Distrito Federal. Somente um paciente veio da região Norte do país e outro paciente foi atendido no Sarah de São Luís. A tabela 6 apresenta a cidade de procedência e cidade da rede Sarah onde ocorreu o atendimento.

Tabela 6. Procedência dos pacientes.

Paciente (ID)	Procedência	SARAH
1	Montes Claros - MG	Brasília
2	Montes Claros - MG	Brasília
3	Taguatinga – DF	Brasília
4	Taguatinga – DF	Brasília
5	Taguatinga – DF	Brasília
6	Taguatinga – DF	Brasília
7	Passagem Franca – MA	Brasília
8	Taiobeiras – MG	São Luis
9	Rio de Janeiro – RJ	Brasília
10	Recanto da Emas – DF	Brasília

Com relação a idade do início dos sintomas e o tempo para diagnóstico, observa-se uma demora que variou de 1 – 56 anos, sendo a média de 24 anos. A tabela 7 apresenta os resultados individuais com relação à idade do início do sintoma e diagnóstico dos pacientes.

Tabela 7. Tempo - diferença entre idade no início dos sintomas e do diagnóstico.

Paciente	Idade no início dos sintomas (anos)	Idade no diagnóstico (anos)	Diferença de idade entre início e diagnóstico (anos)
1	3	10	7
2	3	4	1
3	7	27	20
4	10	28	18
5	10	66	56
6	21	52	31
7	5	12	7
8	7	43	36

Paciente	Idade no início dos sintomas (anos)	Idade no diagnóstico (anos)	Diferença de idade entre início e diagnóstico (anos)
9	6	33	27
10	6	40	34
Média (DP)	7,8 (4,9)	31,5 (18,5)	23,7 (15,7)
Mediana	6,5	30,5	24

A média e a mediana para início dos sintomas foi semelhante, em torno de 6,5 – 8 anos. Por outro lado, tivemos um paciente fora da curva que foi o paciente 6, que iniciou os sintomas aos 21 anos de idade. Quando se utiliza a idade de corte de 10 anos de idade, 9/10 pacientes (90%) iniciaram os sintomas antes dos 10 anos de idade, com uma média de início dos sintomas em torno de 7,8 anos de idade e a mediana de 6,5 anos de idade. Importante notar foi a significativa demora para o diagnóstico, com média de 31,5 anos e mediana de 30,5 anos.

Tabela 8. Idade dos pacientes.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Média (DP)	Mediana
Idade de início sintomas (anos)	3	3	7	10	10	21	5	7	6	6	7,8 (4,9)	6,5
Idade do diagnóstico (anos)	10	4	27	28	66	52	12	43	33	40	31,5 (18,5)	30,5
Idade atual (anos)	37	14	30	31	69	55	15	51	36	43	38 (16,3)	31

Em relação a presença de flutuação motora para auxílio no diagnóstico, cerca de 3/10 (30%) pacientes tiveram esse dado semiológico em geral indicativo de DRD / doença de Segawa. Por outro lado, em 40% dos casos, não tivemos essa informação.

Tabela 9. Dado semiológico - Flutuação motora.

Paciente	Flutuação motora como dado semiológico
1	Sim
2	NR
3	Não
4	NR

Paciente	Flutuação motora como dado semiológico
5	NR
6	NR
7	Sim
8	Não
9	Sim
10	Não

Abreviações: NR, Não reportado.

Adicionalmente, foi realizada a análise de antecedentes de risco. Dos 5 pacientes que tiveram os dados reportados, somente o paciente 2 teve histórico de antecedentes neonatais com restrição de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer. Para o restante dos 4 pacientes não foram reportados os dados de antecedentes de risco.

Com relação aos sintomas clínicos, todos os pacientes iniciaram com sintomas nos MMII, sendo a alteração da marcha o principal déficit funcional. Em 5/10 (50%) dos pacientes os sintomas foram assimétricos de forma evidente. A tabela 11 apresenta a característica dos sintomas por paciente.

Tabela 10. Sintomas clínicos.

Paciente (ID)	Sintomas Clínicos
1	3 anos: MIE e depois MID. Iniciou marcha em equino com quedas frequentes. Sem marcha entre 5 e 9 anos, inteligência normal
2	3 anos: Marcha na ponta dos pés e quedas frequentes, dores nos pés
3	7 anos: distonia e dor no pé esquerdo
4	10 anos: inversão do pé direito + dor, com limitação parcial da deambulação e dificuldade para subir e descer escadas
5	10 anos: caimbras e dor nos MMII com dificuldade de marcha. Piora progressiva. Depois iniciou com alteração da motricidade nos MMSS
6	Cerca 20 anos: dor nas pernas + formigamento
7	À partir de 5 anos: dificuldade progressiva para marcha
8	7 anos: escoliose e dificuldade para deambular, com instabilidade da marcha, quedas frequentes
9	6 anos: dificuldade para a marcha, inicialmente no pé esquerdo, progrediu depois para o pé direito, com evolução progressiva para piora e perda da marcha.
10	5 anos: admissão: pé metatarso varo leve à D. 7 anos Hemiparesia D. Evolutiva. Depois paraparesia espástica

O principal sintoma e a primeira manifestação clínica foi de distonia, ocorrendo em 8/10 (80%) como primeiro sintoma, mas movimentos coréicos, ataxia,

espasticidade, déficit de força, dor, mioclonias, alterações do comportamento foram descritos já como primeiros sinais e sintomas. A distonia acabou ocorrendo em todos os pacientes, com o seguimento. A tabela 12 apresenta os primeiros sintomas dos pacientes.

Tabela 11. Primeiros sintomas.

Paciente (ID)	Primeiros sintomas
1	Distonia.
2	Distonia cervical e de pés e também em MMSS.
3	Mioclonias.
4	Distonia e parkinsonismo.
5	Rigidez dos 4 membros, tremor, distonia, alterações psiquiátricas.
6	Movimentos coreicos e distônicos, orobucolinguais e em membros inferiores de predomínio à direita.
7	Paraparesia de predomínio distal, distonia, movimentos coreiformes.
8	Ataxia, espasticidade, distonia.
9	Distonia e espasticidade.
10	Distonia e espasticidade.

Abreviações: MMSS, membro superior.

Em relação ao teste terapêutico com levodopa, como se era de esperar, o início do tratamento ocorreu com menor tempo em relação ao diagnóstico. A tabela 13 apresenta a idade de início com o tratamento de Levodopa.

A média do início da levodopa foi aos 22,4 anos de idade e a mediana foi aos 13 anos de idade.

Tabela 12. Relação de tempo em idade: sintomas, início levodopa, diagnóstico e atual.

Paciente	Idade início sintomas (anos)	Idade início levodopa (anos)	Idade do diagnóstico (anos)	Idade atual (anos)
1	3	10	10	37
2	3	4	4	14
3	7	7	27	30
4	10	11	28	31
5	10	46	66	69
6	21	39	52	55
7	5	9	12	15
8	7	43	43	51
9	6	15	33	36
10	6	40	40	43

Paciente	Idade início sintomas (anos)	Idade início levodopa (anos)	Idade do diagnóstico (anos)	Idade atual (anos)
Média	7,8 (4,9)	22,4 (16,3)	31,5 (18,5)	38,1 (16,3)
Mediana	6,5	13	30,5	36,5

O maior atraso para o diagnóstico em relação ao início da medicação mostra a importância do diagnóstico genético, principalmente, para fenótipos mais complexos como os pacientes 3,4, 5, 6, 9 e 10 que tinham sinais e sintomas de mioclonias, sinais parkinsonianos, tremor, espasticidade e alterações psiquiátricas. O paciente 8 tinha um fenótipo ainda mais complexo o que atrasou muito o início da levodopa, mas não houve atraso no diagnóstico, pelo diagnóstico genético confirmatório, que foi feito logo após a impressão diagnóstica clínica.

De qualquer forma, podemos observar que há uma demora significativa para início do tratamento (média de 22,4 anos e mediana de 13 anos) e um acréscimo de tempo para diagnóstico definitivo, principalmente para fenótipos mais complexos.

Tabela 13. Relação idade e diferença de tempo para sintomas, Levodopa e diagnóstico.

Paciente	Idade início sintomas (anos)	Idade início levodopa (anos)	Diferença do início dos sintomas e da levodopa (anos)	Idade do diagnóstico (anos)	Diferença do início da levodopa e do diagnóstico (anos)
1	3	10	7	10	0
2	3	4	1	4	0
3	7	7	0	27	20
4	10	11	1	28	17
5	10	46	36	66	20
6	21	39	18	52	13
7	5	9	4	12	3
8	7	43	36	43	0
9	6	15	9	33	18
10	6	40	34	40	0
Média (DP)	8 (4,9)	22,4 (16,3)	13 (14,4)	31,5 (18,5)	9,1 (8,7)
Mediana	7	13	7	30,5	8

Em relação a dose inicial da levodopa, a mesma variou entre 50 – 125 mg, média de 90 mg. Após alguns ajustes na dose inicial, os pacientes atingiram uma dose

terapêutica ou eficaz, cuja média foi de 155 mg. A dose eficaz e a dose final tiveram os mesmos valores, sugerindo uma eficácia sustentada e ausência de perda de efeito e necessidade de ajustes na dose terapêutica ou eficaz.

Tabela 14. Descrição de dose e eficiência do medicamento.

Paciente	Dose inicial (mg)	Dose eficaz (mg)	Dose final (mg)
1	100	100	100
2	50	100	100
3	50	400	400
4	100	100	100
5	100	200	200
6	100	300	300
7	100	50	50
8	75	75	75
9	125	125	125
10	100	100	100
Média (DP)	90 (22,9)	155 (106,5)	155 (106,5)

O tempo para se observar a resposta terapêutica foi menor ou em torno de um mês em 4/10 (40%) dos pacientes. No entanto, em 50% não foi possível obter essa informação.

Doses mais altas em média maiores do que 155 mg, trouxeram efeitos colaterais para cerca de 5/10 (50%) dos pacientes, sendo que a dose terapêutica e sem efeitos adversos foi, na média, em torno de 2x a dose inicial.

Tabela 15. Efeitos adversos do medicamento.

Paciente	Dose inicial (mg)	Início	Efeitos adversos com doses maiores	Dose eficaz (mg)	Dose final (mg)
1	100	NR	discinesias, acatisia	100	100
2	50	NR	não	100	100
3	50	1 mês	não	400	400
4	100	NR	mioclonias, discinesias	100	100
5	100	NR	não	200	200
6	100	> 1 mês	piora comportamental	300	300
7	100	< 1 mês	discinesias	50	50
8	75	< 1 mês	tontura, dispepsia e redução da libido	75	75
9	125	< 1 mês	não	125	125

Paciente	Dose inicial (mg)	Início	Efeitos adversos com doses maiores	Dose eficaz (mg)	Dose final (mg)
10	100	NR	não	100	100
Média (DP)	90 (22,9)			155 (106,5)	155 (106,5)

Além da levodopa, os pacientes chegaram a fazer uso de outros medicamentos. Para o quadro de distonia, somente um paciente (10%) chegou a fazer uso de outra medicação para distonia, no caso, triexifenidil. Os outros medicamentos mais utilizados foram para distúrbios de comportamento, pois 6/10 (60%) fizeram uso de antidepressivos. Um paciente teve quadro grave comportamental e fez uso de vários medicamentos. Um paciente precisou de medicação para dor crônica (10%).

Tabela 16. Descrição medicações extras.

Pacientes	Outras medicações
1	Fluoxetina por curto período
2	Não
3	Não
4	Não
5	Antidepressivos, estabilizadores de Humor e antipsicóticos
6	Amitriptilina, Pregabalina (dor crônica)
7	Não
8	Triexifenidil, Fluoxetina
9	Clonazepam, lamotrigina, venlafaxina
10	Topiramato / Zolpidem / Venlafaxina

O paciente 5 fez uso dos seguintes medicamentos: amitriptilina, clorpromazina, clonazepam, diazepam, levopromomazina, prometazina, haloperidol. Atualmente em uso de: prometazina, quetiapina, ácido valpróico.

Em relação a sintomas psiquiátricos e alteração cognitiva, 8/10 (80%) receberam diagnósticos de distúrbio comportamental. Um paciente foi classificado como portador de deficiência intelectual e outro paciente teve diagnóstico de déficit cognitivo, sendo então que 2/10 (20%) tiveram alteração cognitiva.

Tabela 17. Presença de alterações psiquiátricas e ou cognitivas.

Paciente	Diagnósticos psiquiátricos	Alteração cognitiva
1	Depressão	Não

Paciente	Diagnósticos psiquiátricos	Alteração cognitiva
2	Não	Não
3	Não	Não
4	Ansiedade	Não
5	Esquizofrenia	SI
6	Ansiedade, Depressão, Impulsividade	Déficit Cognitivo
7	Transtorno Comportamental	Deficiência Intelectual
8	Ansiedade	Não
9	Depressão, Transtorno bipolar, Transtorno de personalidade.	Não
10	Depressão (tentativa de auto extermínio / ansiedade)	Não

Com relação aos resultados de exames complementares. Todos os pacientes fizeram exame de RM do encéfalo, mas nenhum teve alteração significativa. Somente os pacientes 1 e 4 que apresentaram alterações como pequeno cisto de pineal e discreta alteração da morfologia dos cornos posteriores dos ventrículos laterais, respectivamente. A TC do encéfalo também não mostrou alterações nos dois pacientes que realizaram o exame.

Somente dois pacientes fizeram RM de coluna e não houve alterações. Todos os pacientes fizeram exames de eletroneuromiografia e tiveram laudo final sem alterações.

Distonia ou distonia/parkinsonismo foi o primeiro diagnóstico em 50% dos pacientes, sendo que um dos pacientes já recebeu a impressão diagnóstica inicial de Doença de Segawa. Os outros diagnósticos iniciais foram: Paralisia Cerebral (10%), Paraparesia Espástica Familiar (20%), Paraparesia Espástica (10%). No final todos receberam o diagnóstico de Doença de Segawa.

Tabela 18. Descrição do diagnóstico inicial e final.

Paciente	Diagnóstico inicial	Diagnóstico final
1	Paralisia cerebral	Segawa
2	Marcha em equino	Segawa
3	Paraparesia espástica familiar	Segawa
4	Síndrome de parkinsonismo/distonia	Segawa
5	Distonia	Segawa
6	Distonia	Segawa

Paciente	Diagnóstico inicial	Diagnóstico final
7	Paraparesia espástica	Segawa
8	Distonia	Distonia responsiva à levodopa
9	Segawa	Segawa
10	Paraparesia espástica familiar	Segawa

A maioria dos pacientes (80%), após o uso da levodopa, desenvolveram marcha comunitária sem auxílio. O paciente 5 apresentou marcha em pequenas distâncias com órtese tornozelo-pé no membro esquerdo devido à questões ortopédicas (osteoporose e fratura). Somente o paciente 10 apresentou marcha comunitária com andador.

4.3 DRD/ Doença de Segawa / Provavelmente patogênico para *GCH1* e *TH*

Os casos de *GCH1* Provavelmente Patogênico, estão descritos abaixo os resultados em tabelas e gráficos. Os pacientes tiveram diagnóstico de DRD e doença de Segawa e fizeram teste genético, o resultado mostrou variantes de significado incerto, que posteriormente foram classificadas como provavelmente patogênicas. Nas tabelas de número 19 à 28 o paciente de número 15 apresentou variante no gene *TH*.

Na história familiar, 100% dos pacientes não tinham outros casos na família. Um dos pacientes tinha histórico de consanguinidade dos pais.

Tabela 19. História Familiar dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	História familiar	Padrão de herança	Consanguinidade dos pais
11	Não	Indeterminado	Sim (pais primos em 1º grau)
12	Não	Indeterminado	Não
13	irmã	Autossômica recessiva	Não
14	irmão	Autossômica recessiva	Não
15*	Sim, mas não de DRD	Indeterminado	Não
16	Não	Indeterminado	Não
17	Não	Indeterminado	Não

* variante no gene *TH*

Os pacientes são provenientes de vários estados, mas foram avaliados, na maioria, na unidade do Sarah Brasília-DF.

Tabela 20. Procedência dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	Procedência	Sarah
11	Salvador – BA	Salvador
12	Anapólis - GO	Brasília
13	Valparaíso de Goiás – GO	Brasília
14	Monte Alegre do Piauí – PI	Brasília
15	Rio de Janeiro – RJ	Brasília
16	São Luís – MA	São Luís
17	Uberlândia - MG	Brasília

A relação foi de 4:1 sexo feminino e masculino. A idade média de início dos sintomas foi de 2,96 anos e a mediana de 3 anos. O tempo para diagnóstico foi em média de 7 anos e a mediana de 5 anos.

Tabela 21. Descrição sexo e idade dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	Sexo	Idade Início sintomas (anos)	Idade do diagnóstico (anos)	Idade atual (anos)
11	F	8	15	28
12	F	3	6	12
13	M	0,5	2	4
14	F	0,3	8	11
15	F	3	22	34
16	M	6	30	47
17	M	3	N-DRD	22
Média (DP)		2,96 (2,1)	10,6 (9,7)	24,4 (14,9)
Mediana		3	8	11

Abreviações: Média (DP), média (Desvio Padrão). N-DRD, não recebeu diagnóstico de DRD.

A maioria dos pacientes tiveram histórico de antecedentes de risco gestacional ou neonatal.

Tabela 22. Antecedentes de risco dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	Antecedentes de risco
11	NR
12	Sufrimento fetal, prematuridade (36 semanas), UTI neonatal por 1 semana. Evoluiu com DNPM normal até 3 anos de idade
13	icterícia neonatal

Pacientes	Antecedentes de risco
14	Teve história de sangramento com elevação da pressão arterial no 8º mês de gravidez
15	Baixo peso ao nascer, sepse e icterícia neonatais
16	Não
17	No início do período pré-natal, o único fator de risco, é que a genitora confirmou foi hipotireoidismo, que foi tratado precocemente já com um mês de gravidez.

Noventa por cento (90%) desse grupo de pacientes fez RM do encéfalo e não foram detectadas anormalidades significativas. O paciente que não fez RM do encéfalo, fez TC do encéfalo que foi normal. Nos resultados de RM do encéfalo, o paciente 15 apresentou focos puntiformes de hipersinal em T2 esparsos na substância branca subcortical e peri/ventricular de aspecto inespecífico.

Somente um paciente fez exame de imagem da coluna e não teve alterações.

Metade dos pacientes fizeram exames de eletroneuromiografia e não foram detectadas quaisquer anormalidades.

Movimentação involuntária estava presente em quase todos os pacientes, sendo o principal quadro de distonia. Dois pacientes com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e sintomas precoces.

Tabela 23. Sintomas clínicos dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	Sintomas Clínicos
11	8 anos: movimentos involuntários, distônicos em MMII quedas frequentes. Posteriormente, houve acometimento também de MMSS e cervical
12	A partir de 3 anos: distonia do dimídio E
13	Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor detectado aos 6 meses de vida, distonia axial e apendicular, com provável comprometimento cognitivo associado, microcefalia, déficit ponderoestatural.
14	Distúrbio do desenvolvimento neuropsicomotor de distribuição tetraparética, com persistência de reflexos primitivos (patológicos nesta idade), distonia, disfagia e ausência de linguagem verbal.
15	3 anos: marcha em equino e quedas. Perda da marcha aos 7 anos.
16	6 anos: início com quadro de distonia, forma focal, posteriormente, progressiva, com acometimento da marcha.
17	Não teve atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Aos 3 anos de idade iniciou com ataxia cerebelar, quadro lentamente progressivo. Posteriormente,

Pacientes	Sintomas Clínicos
	fraqueza e déficit de força distal nos MMII, por polineuropatia, e quadro de oftamoparesia.

Distonia, espasticidade e atraso do desenvolvimento foram os principais achados semiológicos.

Tabela 24. Presença de sintomas de distonia, espasticidade e atraso de desenvolvimento dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	Sintomas
11	Distonia e espasticidade
12	Distonia, espasticidade
13	Atraso do desenvolvimento, distonia
14	Atraso do desenvolvimento, distonia, espasticidade, disfagia
15	Espasticidade
16	Distonia
17	Ataxia cerebelar, baixa estatura, dedos em martelo, atrofia peroneira, fraqueza distal nos pés, oftalmoparesia

Um paciente precisou de ajuste de dose ao longo do tempo, sendo que a dose final foi maior que a dose terapêutica inicial. Outro paciente precisou de reduzir a dose inicial devido a discinesias e a dose terapêutica final foi menor do que a inicial. A média da dose terapêutica foi de 250 mg. Dois casos não tivemos informações suficientes sobre a dose de levodopa.

Tabela 25. Relação idade e dose de medicamento dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	Idade de início (anos)	Dose inicial (mg)	Dose eficaz (mg)	Dose final (mg)	Tempo de resposta	Efeitos adversos
11	15	125	250	375	SI	Não
12	6	62,5	25	50	< 1 mês	Discinesias
13	NR	NR	NR	NR	NR	NR
14	NR	NR	NR	NR	NR	NR
15	22	62,5	250	250	< 1 mês	Discinesias
16	30	375	375	375	< 1 mês	Náuseas e vômitos
17	Não fez uso					
Média (DP)	14 (8,8)	83,3 (125)	175 (126,2)	225 (132,8)		

Abreviações: NR, não reportado.

Dois pacientes que são irmãos, com aumento da fenilalanina, usaram outros medicamentos coadjuvantes. Um deles identificamos que fez uso, além de levodopa, de sapropterina, 5-hidroxitriptofano e ácido folínico. O outro não tivemos informações. O tratamento foi em outro serviço de saúde e não tivemos informações sobre a terapêutica. Um dos pacientes usou triexifenidil como coadjuvante para o tratamento da distonia. Um dos pacientes precisou de utilizar medicamentos para sintomas de distúrbio comportamental.

Tabela 26. Descrição de outras medicações dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	Outras medicações
11	Amitriptilina, fluoxetina e risperidona
12	Não
13	Dicloridrato de Sapropterina (Kuvan), 5-hidroxitriptofano, Levodopa/Carbidopa, Ácido Folínico.
14	NR
15	Artane
16	Biperideno
17	Fluoxetina (pouco tempo, já suspendeu)

Abreviações: NR, não reportado.

Os pacientes 12 e 15 tiveram flutuação motora como característica semiológica, enquanto os resultados do restante dos pacientes não foram reportados em prontuário.

Diagnóstico de distúrbio comportamental ocorreu em um paciente. Déficit cognitivo em dois pacientes.

Tabela 27. Alterações psiquiátricas e cognitivas dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	Alteração Psiquiátrica	Alteração cognitiva
11	Sim	Não
12	Não	Não
13	NR	Sim
14	NR	Sim
15	Não	Não
16	Não	Não
17	Sim	Não

Abreviações: NR, não reportado.

Antes do diagnóstico de DRD ou Segawa, todos os pacientes tiveram outras hipóteses diagnósticas. No entanto, o paciente 13, foi atendido já com a suspeita de DRD, após já ter sido investigado essa hipótese no familiar dele, paciente 14.

Tabela 28. Diagnóstico inicial e final dos pacientes classificados como provavelmente patogênicos.

Pacientes	Diagnóstico inicial	Diagnóstico final
11	Distonia	Segawa
12	Diplegia espástica / distonia	Segawa
13	Hiperfenilalaninemia, deficiência BH4 ou distonia dopa responsiva com hiperfenilalaninemia, autossômica recessiva	Distonia dopa responsiva com hiperfenilalaninemia, autossômica recessiva
14	Lesão cerebral anóxia / transtornos do desenvolvimento/ atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e hiperfenilalaninemia / deficiência de BH4.	Distonia dopa responsiva com hiperfenilalaninemia, autossômica recessiva
15	Síndrome de regressão neurológica	Segawa
16	Distonia	Segawa
17	Paciente com quadro de ataxia cerebelar, com início dos sintomas por volta dos três anos de idade, parecendo haver uma leve progressão da ataxia, sem história familiar e com alguns dados clínicos que sugerem a doença de ataxia-telangiectasia.	SANDO Síndrome de neuropatia sensorial atáxica-disartria-oftalmoparésia

Com relação à avaliação da marcha dos pacientes, os pacientes tiveram boa resposta terapêutica e apresentaram marcha comunitária sem auxílio. Somente o paciente 13 que teve quadro mais grave e precoce, manteve o uso de cadeira de rodas. O paciente 17 apresentou marcha comunitária com supervisão de terceiros. Não obtivemos informações suficientes do paciente 14.

Paciente 15

Atualmente com 35 anos de idade, iniciou aos 3 anos de idade com quadro de alteração da marcha, observado deformidade em equino nos MMII e evoluiu com quedas frequentes. O primeiro diagnóstico foi de Paralisia Cerebral e a semiologia indicava espasticidade em MMII. Tinha antecedentes de baixo peso ao nascer, seps e icterícia neonatal. Por volta dos 7 anos de idade, a paciente perdeu a capacidade de locomoção e passou a usar cadeira de rodas. Também evoluiu para ficar acamada a maior parte do tempo. Foi observado um quadro de tetraparesia espástica e distonia

generalizada. A ressonância magnética do encéfalo foi normal. Aos 22 anos de idade, foi feito uso de levodopa para tentar amenizar os sintomas de distonia e pela suspeita de DRD. A paciente já apresentou melhoras em poucos dias, após a introdução de 50 mg de levodopa ao dia. Por outro lado, a paciente também evoluiu com discinesias e a dose foi reduzida para 25 mg ao dia. Posteriormente, foi realizado o aumento gradual da levodopa e a dose de 250 mg ao dia foi alcançada, com boa resposta terapêutica. Como não tolerou novos aumentos, foi introduzido triexifenidil, que também trouxe benefícios. Após 2 anos de tratamento, a paciente se tornou independente e voltou a estudar. Devido a suspeita de DRD, a paciente fez investigação de *GCH1* que foi negativa. No entanto, o sequenciamento do gene *TH* mostrou mutação pontual homozigótica na posição nucleotídica 817 C>T, resultando na substituição Leu273Phe, interpretado inicialmente com VUS, mas considerado como provavelmente patogênico através de análise de bioinformática. O caso da paciente foi publicado como estudo de caso em 2019 por Couto CM e colaboradores (33).

Paciente 16

Trata-se de paciente com quadro clínico sugestivo de Distonia Responsiva a Levodopa que teve uma variante de significado incerto. Atualmente, o paciente 16 está com 47 anos de idade. O início dos sintomas ocorreu aos 6 anos de idade. A hipótese diagnóstica aconteceu na admissão do paciente, aos 30 anos de idade, quando também foi observado boa resposta terapêutica no teste terapêutico com a levodopa. O paciente tinha evidente flutuação motora, sendo que ocorria perda da marcha ao longo do dia. Chegou a fazer também uso de Biperideno. A dose terapêutica eficaz foi de Levodopa foi de 375 mg ao dia. Não teve alterações no exame de imagem do Encéfalo. Com o tratamento realizado, o paciente ficou independente nas AVDs (atividades básicas de vida diária) e desenvolveu marcha comunitária sem auxílio. A investigação genética mostrou NM_000161.2 c.671A>G p.(Lys224Arg) Exon: 6 (heterozigoto), inicialmente a predição foi baseada na classificação segundo ACMG foi de VUS, BP4 (forte), PP5 (SUPORTE), PM2 (SUPORTE), porém a predição final foi considerado de provavelmente patogênico através de análise de bioinformática.

Paciente 17

O paciente 17 chegou a fazer pesquisa de DRD e o resultado foi de NM_000161.2:c.671A>GNP_000152.1:p.Lys224Arg (Heterozigota), predição final

baseada na Classificação segundo ACMG de provavelmente patogênico, PP5 (MODERADA), PM2 (SUPORTE).

No entanto, o quadro do paciente atual é mais sugestivo de uma mitocondriopatia. A hipótese atual é de uma ataxia por atrofia cerebelar e uma polineuropatia periférica sensitivo-motora axonal. O paciente não chegou a fazer uso de levodopa e não foi detectado quadro de distonia e nem distúrbios do movimento. A última hipótese diagnóstica foi de Síndrome SANDO (Síndrome de Ataxia, Neuropatia, Disartria e Oftalmoparesia).

4.4 DRD/ Doença de segawa/ Ausência de variantes

Cinco pacientes fizeram o teste de *GCH1* devido a suspeita de DRD / Doença de Segawa, no entanto, não tiveram variantes encontradas. Dois pacientes tiveram quadro distônico predominante. Ambos não tinham histórico familiar conforme descrito na tabela 41.

Tabela 29. Histórico familiar para pacientes com ausência de variantes.

Pacientes	História familiar	Consanguinidade dos pais	Sexo
18	Não	Não	F
19	Não	Não	M

Os dois pacientes foram atendidos na unidade do Sarah Brasília, no Distrito Federal. Sendo o paciente 18 de procedência de Águas Claras – DF e o paciente 19 de Unai – MG. O tempo entre os sintomas e a impressão diagnóstica foi superior a 4 anos, nos dois casos.

Tabela 30. Descrição do tempo - idades dos pacientes com ausência de variantes.

Pacientes	Idade início sintomas (anos)	Idade do diagnóstico (anos)	Idade atual (anos)
18	Antes dos 12 anos	29	34
19	2	6	11

Somente um paciente teve RM do encéfalo alterada. O mesmo teve antecedente de risco neonatal.

Tabela 31. Antecedentes de risco e exames do encéfalo dos pacientes com ausência de variantes.

Pacientes	Antecedentes de risco	CT	RNM encéfalo
18	NR	Não	Normal
19	Parto em ambulância, prematuro, precisou de O2 e incubadora	Não	Displasia cortical tipo Taylor do giro orbitário lateral/porção orbital do giro frontal inferior direitos.

Abreviações: NR, não reportado.

Somente a eletroneuromiografia do paciente 18 apresentou achados de distonia de tarefa específica. Ambos os pacientes tinham sinais de distonia desde a infância. Somente um teve flutuação motora diurna.

Tabela 32. Dados clínicos, sintomas e flutuações motoras dos pacientes com ausência de variantes.

Pacientes	Clínica	Sintomas	Flutuação motora como dado semiológico
18	Infância: episódios de inversão dos pés	Distonia / câimbra do escrivão	NR
19	2 anos: lateralização da cabeça para a esquerda	Distonia	Sim

A dose inicial variou entre 25 – 50 mg e a dose eficaz foi de 50 – 300 mg. O tempo de resposta foi até 3 meses. Apesar da boa resposta terapêutica, a paciente 18 não está mais em uso de levodopa e ainda se sente bem. Tem tido boa resposta com o uso de baclofeno e toxina botulínica.

Tabela 33. Relação idade e características das doses e efeitos do medicamento nos pacientes com ausência de variantes.

Pacientes	Idade de início da levodopa (anos)	Dose inicial (mg)	Efeitos adversos	Dose eficaz (mg)	Dose final (mg)	Tempo de resposta
18	29	50 mg	Sonolência e epigastralgia	300 mg	----	1 – 3 meses
19	6	25 mg	Não	50 mg	50 mg	< 1 mês

Somente um paciente fez uso de outros medicamentos, principalmente, devido a quadro psiquiátrico associado. O mesmo paciente precisou de terapêutica adicional para o quadro de distonia.

Tabela 34. Outras medicações e alterações psiquiátricas e cognitivas dos pacientes com ausência de variantes.

Pacientes	Outras medicações	Alteração Psiquiátrica	Alteração cognitiva
18	Fluoxetina, baclofeno, toxina botulínica	Depressão e ansiedade	Não
19	Não	Não	Não

Após o teste genético negativo e a boa resposta terapêutica com outros tratamentos, o diagnóstico da paciente 18 modificou de DRD para distonia tarefa específica. Ainda se considera a possibilidade de distonia de origem genética. O paciente 19 mantém a hipótese de DRD do ponto de vista clínico.

Tabela 35. Diagnósticos dos pacientes com ausência de variantes.

Pacientes	Diagnóstico inicial	Diagnóstico final
18	Distonia Distonia cervical (em serviço externo houve diagnóstico de RGE, chegou a fazer funduplicatura)	Distonia tarefa específica
19		Distonia responsiva a levodopa

Ambos os pacientes apresentaram marcha comunitária sem auxílio.

Paciente 20

O paciente 20 atualmente tem 22 anos de idade, apresentou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e marcha aos 4 anos de idade e equino bilateral. Evoluiu com deformidades esqueléticas progressivas (limitação para extensão de

cotovelos e equino progressivo >10 anos idade). Os achados clínicos principais foram diplegia espástica, com incapacidade progressiva, retardo mental grave e distúrbio comportamental, baixa estatura, sem atraso na idade óssea, déficit ponderal. O exame de imagem do encéfalo detectou afinamento do corpo caloso com assimetria dos ventrículos laterais e atraso de mielinização. Investigações genéticas identificaram microduplicação 2q13 (significado incerto e herança materna) e nulissomia Xq21.1 englobando apenas o gene POF1B, relacionado a falência ovariana prematura 2b (OMIM 300604). Os genitores são primos em segundo grau e saudáveis. A mãe da paciente chegou a realizar análise cromossômica por microarray e foi identificada microduplicação 2q13 e microdeleção em heterozigose Xq21.1. História gestacional e neonatal sem agravos referidos. Realizou o sequenciamento do gene *GCH1*, que não revelou variantes patogênicas.

Paciente 21

Trata-se de paciente com atraso do desenvolvimento e movimentação involuntária. Chegou a fazer uso de levodopa em serviço externo, entre vários outros medicamentos. Não teve melhora com a reposição da Levodopa. Pesquisa de *GCH1* sem variante patogênica. Realizou exoma completo, encontrado VUS no gene SPR, que é relacionado a distonia dopa-responsiva devido a deficiência de seapterina redutase, AR. Ainda sem diagnóstico e em uso de outros medicamentos.

Paciente 22

Paciente com Síndrome de Rett. Realizou teste para pesquisa de *GCH1* sem variante patogênica.

4.5 DRD / Doença de Segawa / Hipótese Clínica / Não fez teste genético

No período de 2004 a 2021, através da revisão do prontuário de pacientes atendidos na unidade de Brasília DF, foi possível identificar ainda 14 casos com suspeita clínica de DRD / doença de Segawa e que não fizeram teste genético. Para chegar a esse resultado, foi necessária uma revisão de prontuário de 645 pacientes do Sarah Brasília que tiveram hipótese clínica de distonia, seja como diagnóstico ou como sintoma. Após análise dos prontuários de 645 casos, identificamos mais 14 pacientes que tiveram a impressão diagnóstica de DRD / Doença de Segawa na unidade do Sarah Brasília. Dos 22 pacientes submetidos a testes genéticos em toda a rede Sarah de hospitais, 19 pacientes são do Sarah Brasília, sendo 9 com variantes

patogênicas, 4 com variantes provavelmente patogênicas, um com VUS e 5 sem variantes. Dessa forma, na unidade do Sarah Brasília, conseguimos identificar um total de 33 pacientes com o diagnóstico de distonia responsiva à levodopa, sendo que 19 pacientes fizeram testes genéticos e 14 pacientes não fizeram testes genéticos. Esses 14 pacientes, estavam, em sua maioria, com diagnóstico sindrômico de distonia e foi necessário a revisão de 645 prontuários para identificarmos pacientes que também tinham sido submetidos ao teste terapêutico com levodopa e tiveram como principal diagnóstico a hipótese de DRD ou doença de Segawa. Dos 19 pacientes da unidade do Sarah Brasília que fizeram teste genético, conseguimos confirmar a hipótese com teste genético em 13 pacientes, somando as variantes patogênicas e as provavelmente patogênicas.

Assim, podemos fazer alguns cálculos interessantes: A) 645 pacientes com hipótese de distonia (diagnóstico ou sintoma), tivemos 33 pacientes com a impressão diagnóstica de DRD / Segawa que foram atendidos no Sarah Brasília (5,11% das hipóteses de distonia); B) cerca de 57% de pacientes com suspeita de DRD / Doença de Segawa foram submetidos a testes genéticos de *GCH1* e *TH*; C) tivemos 68% de testes confirmatórios de DRD / doença de Segawa para os casos suspeitos clinicamente e que fizeram testes genéticos.

Os detalhes desses 14 casos que não fizeram testes genéticos são conforme se seguem nos textos e tabelas abaixo. Os pacientes são provenientes do Sudeste, Centro-Oeste, Norte e do Distrito Federal. Foram todos atendidos na unidade do Sarah Brasília.

Tabela 36. Características demográficas dos pacientes que não realizaram o teste genético.

Pacientes	Sexo	Procedência	Sarah
23	M	Unai – MG	Brasília
24	M	Unai – MG	Brasília
25	F	Unai – MG	Brasília
26	F	Unai – MG	Brasília
27	M	Unai – MG	Brasília
28	M	Santa Maria – DF	Brasília
29	F	Santo Antonio do Descoberto – GO	Brasília
30	M	Rolim de Moura – RO	Brasília
31	F	Itumbiara – GO	Brasília
32	F	Pires do Rio – GO	Brasília
33	F	Gurupi – TO	Brasília
34	M	Anápolis – GO	Brasília

Pacientes	Sexo	Procedência	Sarah
35	M	Recanto da Emas – DF	Brasília
36	M	Ceilândia – DF	Brasília

Em relação ao histórico familiar de distonia sugestiva de DRD, 8/14 (57%) tiveram histórico familiar sugestivo de herança autossômica dominante.

Tabela 37. Histórico familiar dos pacientes que não realizaram o teste genético.

Pacientes	História familiar	Consanguinidade dos pais	Herança
23	Sim, três gerações, com quadro mais exuberante distônico, todos com início na infância	Não	autossômica dominante
24	Sim, três gerações, com quadro mais exuberante distônico, todos com início na infância	Não	autossômica dominante
25	Sim, três gerações, com quadro mais exuberante distônico, todos com início na infância	Não	autossômica dominante
26	Sim, três gerações, com quadro mais exuberante distônico, todos com início na infância	Não	autossômica dominante
27	Sim, três gerações, com quadro mais exuberante distônico, todos com início na infância	Não	autossômica dominante
28	Sim (familiares de primeiro grau com <i>GCH1</i> patogênico)	Não	autossômica dominante
29	Sim (familiares de primeiro grau com <i>GCH1</i> patogênico)	Não	autossômica dominante
30	Sim (2 irmãos com quadro semelhante, porém não avaliados, um já falecido)	Não	autossômica dominante
31	Não	Não	-
32	Não	Não	-
33	Não	Não	-
34	Não	Não	-
35	Não	Sim	-
36	Não	NR	-

Abreviações: NR, não reportado.

O diagnóstico inicial de Segawa ocorreu em 6/14 (42%) dos pacientes. Outros diagnósticos iniciais foram: parkinsonismo hereditário 1/14, parkinsonismo/distonia hereditário 1/14, pé plano valgo 1/14, STC/cervicalgia 1/14, Paraparesia espástica familiar 1/14, distonia 3/14 (21%). Dessa forma, Segawa foi o primeiro diagnóstico em

42%, Distonia em 21%, Outros diagnósticos 41%, sendo que distonia como sintomas esteve presente em 10/14 (71%) dos pacientes no diagnóstico inicial. O diagnóstico final foi de Segawa ou DRD em 100% dos pacientes.

Tabela 38. Diagnóstico dos pacientes que não realizaram o teste genético.

Pacientes	Diagnóstico inicial	Diagnóstico final
23	Pé plano valgo	Segawa
24	Segawa	Segawa
25	Parkinsonismo hereditário (em serviço externo)	Segawa
26	Segawa	Segawa
27	Segawa	Segawa
28	Síndrome do túnel do carpo / cervicalgia	Segawa
29	Distonia / Parkinsonismo hereditário com boa resposta a levodopa	Segawa
30	Segawa	Segawa
31	Segawa	Segawa
32	Paraparesia espástica familiar	Parkinsonismo/distonia responsiva ao levodopa
33	Distonia	Segawa
34	Distonia	Distonia responsiva a levodopa
35	Segawa	Distonia responsiva a Levodopa ou Parkinsonismo genético
36	Distonia	Segawa

A média de início dos sintomas foi de 14 anos e a mediana de 7 anos. Já a média para o diagnóstico foi aos 28 anos de idade (uma diferença de 14 anos) e mediana de 25 anos (diferença de 18 anos).

Tabela 39. Relação idade em anos e diagnósticos dos pacientes que não realizaram o teste genético.

Pacientes	Idade início dos sintomas	Idade do diagnóstico	Idade atual	Antecedentes de risco
23	8	8	25	Não
24	5	12	48	NR
25	7	9	43	NR
26	Infância	34	39	NR
27	NR (há vários anos)	NR	66	NR
28	43	43	57	NR

Pacientes	Idade início dos sintomas	Idade do diagnóstico	Idade atual	Antecedentes de risco
29	7	48	71	NR
30	29	NR	Falecido	NR
31	6	6	32	Não
32	7	51	59	Não
33	7	12	24	Não
34	9	21	26	Não
35	23	29	33	NR
36	Infância	63	68	NR
Média (DP)	13,7 (11,8)	28 (18,7)	45,5 (16,5)	
Mediana	7	25	16,5	

Abreviações: NR, não reportado.

Em relação a propedêutica. Nove pacientes (64%) fizeram RM do Encéfalo e todos os exames foram normais (100%).

Poucos pacientes fizeram RM de coluna. Os exames alterados mostraram sinais degenerativos leves.

Tabela 40. Exames da coluna dos pacientes que não realizaram o teste genético.

Pacientes	RNM coluna cervical	RNM coluna torácica	RNM coluna lombossacra
23	Não	Não	Normal
24	Não	Não	Não
25	Não	Não	Não
26	Não	Não	Não
27	Não	Não	Não
28	Normal	Não	Normal
29	Mielopatia Espondilótica leve	Não	Espondilose leve
30	Normal	Normal	Normal
31	Não	Não	Não
32	Não	Não	Não
33	Não	Não	Não
34	Não	Não	Não
35	Normal	Normal	Normal
36	Não	Não	Não

Oito pacientes (57%) fizeram os exames de eletroneuromiografia, sendo que seis exames tiveram resultados normais. O paciente 28 apresentou comprometimento mielínico e axonal dos nervos medianos, no segmento do punho, mas não foi observada atividade desneratória atual. O paciente 35 apresentou tremor na

frequencia de 4 Hz síncrono do extensor comum dos dedos direito, flexor dos dedos direito.

A presença de flutuação motora como informação semiológica foi relatada em cerca de 4/14 pacientes (28,57%). Os sintomas foram de distonia, quadro predominantemente assimétrico, progressivo, com acometimento da marcha.

Tabela 41. Sintomas dos pacientes que não realizaram o teste genético.

Pacientes	Flutuação motora antes do diagnóstico	Clínica	Sintomas
23	NR	8 anos: pé plano valgo à E. Chegou a ser submetido a procedimento cirúrgico e neurobloqueio. Evoluiu com piora da marcha e dores em MMII. Distonia de predomínio distal e assimétrica.	Distonia MIE
24	NR	5 anos: distonia no MIE. Aos 12 anos acometimento do MSE e desvio axial.	Distonia de predomínio E
25	Sim	7 anos: distonia MIE.	Distonia
26	NR	Distonia no MIE desde a infância.	Distonia
27	Sim	Distonia no MSD.	Distonia
28	NR	Aos 43 anos, cervicalgia e dores em MMSS.	Dores
29	NR	7 anos: dificuldade progressiva para caminhar e quedas frequentes. Evoluiu para acometimento de MMSS.	Distonia, parkinsonismo
30	NR	29 anos, disfonia, distonia, redução da destreza e força no dimídio direito, notadamente, MID, presença de distonia cervical.	Distonia
31	NR	6 anos: dificuldade na deambulação com movimentos distônicos	Distonia, mioclonias
32	NR	Equino varo iniciado aos 7 anos, dificultando a marcha e calçar sapatos. Acometimento progressivo da marcha.	Distonia focal em MMII.
33	Sim	Desde os 7 anos, a mãe percebe que não consegue andar normal no final do dia e ocorre torção dos artelhos.	Distonia e flutuação motora
34	NR	9 anos: distonia no MSE, progrediu para hemidistonia E. Aos 19 anos: acometimento também de dimidio D e da região da face.	Distonia
35	Sim	23 anos: tremor. Posteriormente, sinais de distonia e parkinsonismo.	Parkinsonismo e distonia

Pacientes	Flutuação motora antes do diagnóstico	Clínica	Sintomas
36	NR	Dificuldade para andar, fraqueza e quedas desde a infância, com predomínio à D.	Parkinsonismo, hemidistonia à D

Abreviações: NR, não reportado.

Com relação ao uso da levodopa, a dose média eficaz foi em torno de 150 mg de levodopa. O diagnóstico de DRD foi estabelecido exatamente no momento de boa resposta terapêutica e, então, coincide a data do início da levodopa com a idade do diagnóstico. Em média, houve uma diferença em torno de 14 anos entre o início dos sintomas e o teste terapêutico com a levodopa / diagnóstico de DRD.

Tabela 42. Idades e doses de medicamento dos pacientes que não realizaram o teste genético.

Pacientes	Idade de início da levodopa (anos)	Dose inicial (mg)	Latência	Dose eficaz (mg)	Dose final (mg)	Efeitos adversos
23	8	50	NR	100	100	Não
24	12	100	NR	100	200	Sonolência
25	9	NR	NR	125	100 (+50)	Não
26	34	100	NR	100	100	Não
27	Não quis usar	Não usou	Não usou	Não usou	Não usou	Não usou
28	47	150	NR	150	150	Não
29	48	62,5	<1 mês	125	200	mioclonias
30	30	250	<1 mês	250	250	Não
31	10	62,5	<1 mês	125	125	Não
32	51	100	NR	100	150	Sonolência
33	12	250	NR	250	250	Não
34	NR	62,5	NR	*	225	Náuseas
35	29	25	NR	300	300	Discinesias
36	63	75	<1 mês	225	225	Não
Média (DP)	29,4 (18,5)	122,2 (75,8)		162,5 (69,5)	186,5 (60,1)	

* não refere melhora, porém não usa regular e não tolera aumentar a dose

Seis pacientes de quatorze (42%) utilizaram outros medicamentos, sendo que 5 pacientes (35%) fizeram uso de outros medicamentos para tratar a distonia e tremor e 3 (21%) fizeram uso de medicamentos para sintomas comportamentais.

Cinco de quatorze pacientes (35%) receberam diagnósticos de doenças psiquiátricas associadas. Sintomas cognitivos não foram descritos como relevantes.

Tabela 43. Outras medicações e alterações psiquiátricas e cognitivas dos pacientes que não realizaram o teste genético.

Pacientes	Outras medicações	Psiquiátrico	Alteração cognitiva
23	Não	Ansiedade	Déficit de Atenção
24	Biperideno (antes do Prolopa, foi interrompido por efeito colateral)	Depressão, Ansiedade	Não
25	Não	Não	Não
26	Não	Não	Não
27	Não	Não	Não
28	Não	Não	Não
29	Fluoxetina, Rivotril, Nortriptilina, Citalopram, Pregabalina	Depressão, Ansiedade	Não
30	Triexifenidil, neurobloqueio com toxina botulínica em região cervical	Não	Não
31	Não	Não	Não
32	Triexifenidil	Não	Não
33	Não	Não	Não
34	Haloperidol, Triexifenidil, Sertralina, Pramipexole, Amantadina	Depressão, Impulsividade	Não
35	Amitriptilina, Propranolol (irregular, com melhora do tremor), Clonazepam, Melatonina	Depressão e Ansiedade	Não
36	Não	Não	Não

A maioria dos pacientes (92%) desenvolveu marcha comunitária sem auxílio, após terapêutica com levodopa. Para o restante dos pacientes, o 29 apresentou marcha comunitária com palmilha e bengala em T, e, o 36 reportou marcha sem auxílio em casa e uso de CR motorizada para ambientes externos.

5 DISCUSSÃO

Embora a DRD seja classificada como uma condição rara, ela apresenta potencial para significativo comprometimento neurológico. Paradoxalmente,

demonstra uma resposta notável a intervenções terapêuticas. A identificação clínica dessa patologia é de imensa importância para médicos, especialmente aqueles especializados no tratamento de crianças com problemas neurológicos ou ortopédicos. A manifestação clínica primária geralmente se manifesta nos membros inferiores, exigindo atenção especial dos profissionais que podem se deparar com várias possibilidades diagnósticas.

Em nossa série de casos, os achados clínicos primários giraram em torno de deformidades nos membros inferiores e comprometimentos na marcha, muitas vezes surgindo antes dos oito anos de idade. Enquanto um histórico familiar positivo desempenhou papel crucial, é importante destacar que um número considerável de pacientes se apresentou como casos não relacionados.

Apesar dos avanços na genética, um problema prevalente persiste: diagnósticos tardios. Curiosamente, mesmo com um atraso substancial, os pacientes apresentaram uma resposta terapêutica excepcional, especialmente em termos de melhorias motoras.

Em contraste com achados de outros estudos, identificamos uma ocorrência notavelmente alta de alterações comportamentais, divergindo dos padrões observados em muitos estudos anteriores (10,36). Essa descoberta instiga a busca por uma exploração mais profunda, especialmente considerando que um número substancial de pacientes precisou de medicamentos para transtornos psiquiátricos. Enquanto podemos especular sobre possíveis peculiaridades genéticas específicas da região da América Latina que merecem investigação adicional, também é plausível considerar se o início tardio do tratamento com levodopa, excedendo sete anos de duração, pode ter desempenhado um papel no surgimento de sintomas comportamentais graves.

Outra descoberta importante em nosso estudo foi a ocorrência relativamente frequente de discinesias induzidas por levodopa, adicionando uma camada de controvérsia ao cenário de tratamento para a DRD. Curiosamente, em nossa série de casos, abordamos com sucesso esse problema reduzindo a dose de levodopa, alcançando um equilíbrio entre o gerenciamento dos sintomas e a minimização de efeitos colaterais indesejados.

É essencial destacar que embora a DRD seja atualmente classificada sob *DYT/PARK*, o parkinsonismo estava presente em nossos casos, mas não emergiu

como o achado predominante e raramente ocorreu isoladamente. Isso está alinhado com os achados de uma revisão sistemática recente de 2022, reforçando a natureza sutil das características parkinsonianas no contexto da DRD (10).

Além disso, nossa série de casos revelou a presença de fenótipos complexos com ataxia, mioclonias, movimentos coreiformes, espasticidade, deformidades esqueléticas e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, apresentando um desafio diagnóstico. O diagnóstico se mostrou elusivo até que características progressivas, como acentuada distonia focal nos membros inferiores e declínio progressivo na marcha, se tornassem mais evidentes. Foi somente então que testes terapêuticos com levodopa se seguiram, levando à consideração da DRD devido à resposta terapêutica favorável.

Em termos de testes complementares, os testes genéticos surgiram como a única fonte de informações valiosas. Notavelmente, a jornada diagnóstica foi marcada por um atraso considerável, especialmente quando contrastada com o início da medicação. Isso destaca o papel fundamental do diagnóstico genético, especialmente para casos com fenótipos complexos. Vale ressaltar que identificamos aproximadamente 14 pacientes adicionais em uma única unidade da Rede Hospitalar que poderiam potencialmente se beneficiar de investigações genéticas adicionais, enfatizando as amplas implicações de nossas descobertas.

Explorar caminhos alternativos para investigação, como examinar variantes nos genes *sepiapterina redutase (SR)*, *sintase de 6-piruvil tetrahidrobiopterina (PTS)* e *redutase diidropteridina quinoid (QDPR)*, poderia ser inestimável em casos em que as investigações iniciais resultam em resultados negativos. Além disso, a emergência de dois genes recentemente identificados, *DNAJC12* e *SLC18A2*, contribui para a expansão do cenário de fatores causadores da DRD, ambos intrinsecamente ligados ao metabolismo da dopamina (6). Diversificar o escopo da análise genética é fundamental para uma compreensão abrangente e um diagnóstico preciso em casos que podem não se alinhar com os marcadores genéticos mais comumente investigados (6).

Por outro lado, para o grupo de cinco pacientes para os quais não foram encontradas variantes genéticas em *GCH1* e *TH*, apenas um paciente ainda apresenta um quadro clínico sugestivo de DRD. Portanto, este paciente poderia se beneficiar da investigação de outros genes causadores da DRD. Na verdade, se

considerarmos os achados clínicos mais sugestivos de DRD como indicação para testes genéticos, apenas um caso com características clínicas sugestivas teve um resultado negativo no teste.

Em casos com variantes provavelmente patogênicas identificadas, observamos um amplo espectro de manifestações clínicas. Notavelmente, dois irmãos apresentaram uma forma rara e grave de DYT/PARK-*GCH1* autossômica recessiva, enquanto um paciente não relacionado exibiu DYT/PARK-*TH* autossômico recessivo. Para esses dois casos, nota-se a importância da fenilalanina aumentada, que foi detectada na triagem neonatal, mas com valores moderadamente aumentados e com oscilações entre níveis normais a aumentados, sugerindo um diagnóstico clínico de fenilcetonúria atípica, o que auxiliou a investigar deficiência de BH4 e solicitar a investigação genética de *AR GCH1*. Acrescentando à complexidade desses casos provavelmente patogênicos, encontramos também um caso de DYT/PARK-*GCH1* em homozigose. Essas situações exigiram uma estratégia terapêutica mais específica, incluindo doses mais altas de levodopa para homozigose de *TH* e *GCH1*, e também a reposição do fator enzimático BH4 para o tratamento da forma autossômica recessiva. É importante ressaltar que a intervenção terapêutica precoce resultou em desfechos favoráveis, mesmo para as formas graves. Isso ficou bem evidente em um dos irmãos com a forma recessiva grave que iniciou a levodopa de forma precoce.

Os pacientes identificados que não fizeram testes genéticos mostram características clínicas muito semelhantes aos pacientes que fizeram os testes genéticos. Acreditamos que muitos desses pacientes, caso venham a ser submetidos a investigação genética, devem confirmar a hipótese diagnóstica.

5.1 Limitações do estudo

A principal limitação do estudo é que se trata de análise de prontuário retrospectivo. Dessa forma, não foi possível aplicar escalas diagnósticas e funcionais e nem quantificar de forma precisa o grau de resposta terapêutica que os pacientes alcançaram de forma precisa, após a introdução da levodopa.

5.2 Perspectivas Futuras

Estudos prospectivos, multicêntricos e com painel genético ampliado poderão trazer informações mais precisas sobre as correlações clínicas e genéticas dos pacientes com DRD na América Latina.

6 CONCLUSÕES

Esse estudo foi pioneiro na América Latina em descrever as características clínicas de um número considerável de casos de DRD provenientes de famílias diferentes, sendo muitos casos não relacionados, casos isolados, e que foram atendidos em um longo período de tempo, de 2004 a 2021.

Acreditamos que trouxe informações relevantes para acrescentar a casuística de casos de DRD na América Latina.

Na nossa série de casos de pesquisa genética sobre a DRD, identificamos a forma autossômica dominante *DYT/PARK-GCH1* como o subtipo mais prevalente. As manifestações clínicas foram muito semelhantes às documentadas em séries de casos prévios e em revisões sistemáticas.

No entanto, nem todos os casos que identificamos tiveram fenótipos típicos, o que contribuiu para um atraso significativo no diagnóstico e início da terapia.

Observamos, de forma significativa, ocorrências incomuns de alterações comportamentais prevalentes e discinesias induzidas por levodopa.

Embora menos comuns, é crucial explorar outros genes associados à DRD, com atenção especial para a forma autossômica recessiva de *GCH1*, notadamente em casos que ocorram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

REFERÊNCIAS

1. Stephen, Christopher & MB ChB, FRCP. (2022). The Dystonias. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 28, 1435-1475. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001159>
- 2 . Domingo A, Erro R, Lohmann K. Novel dystonia genes: clues on disease mechanisms and the complexities of high-throughput sequencing. *Mov Disord* 2016;31(4):471–477.
3. Lohmann K, Klein C. Update on the genetics of dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(3):26.
4. Zech M, Boesch S, Jochim A, et al. Clinical exome sequencing in early-onset generalized dystonia and large-scale resequencing follow-up. *Mov Disord* 2017;32(4):549–559.
5. Olschewski L, Jesus S, Kim HJ, et al. Role of ANO3 mutations in dystonia: a large-scale mutational screening study. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;62:196–200.
6. Keller Sarmiento IJ, Mencacci NE. Genetic Dystonias: Update on Classification and New Genetic Discoveries. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Feb 9;21(3):8. doi:10.1007/s11910-021-01095-1. PMID: 33564903.
7. Darius Ebrahimi-Fakhari, MD, PhD,1* Clara Van Karnebeek, MD, PhD2 and Alexander Münchau, MD3. *Movement Disorders in Treatable Inborn Errors of Metabolism*. *Movement Disorders*, Vol. 34, No. 5, 2019 Published online 17 December 2018 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.27568
8. Segawa, M., Hosaka, A., Miyagawa, F., Nomura, Y., Imai, H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv. Neurol.* 14: 215-233, 1976. [PubMed: 945938, related citations]
9. Wijemanne, S., Jankovic, J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol* 11, 414–424 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.86>
10. Weissbach A, Pauly MG, Herzog R, Hahn L, Halmans S, Hamami F, Bolte C, Camargos S, Jeon B, Kurian MA, Opladen T, Brüggemann N, Huppertz HJ, König IR, Klein C, Lohmann K. Relationship of Genotype, Phenotype, and Treatment in Dopa-Responsive Dystonia: MDSGene Review. *Mov Disord*. 2022 Feb;37(2):237-252. doi:10.1002/mds.28874. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34908184.
11. Lewthwaite AJ, Lambert TD, Rolfe EB, Olgiati S, Quadri M, Simons EJ, Morrison KE, Bonifati V, Nicholl DJ. Novel *GCH1* variant in Dopa-responsive dystonia and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Apr;21(4):394-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.01.004. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25634433; PMCID: PMC4379065.
12. Lee WW, 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 May 24;33(28):e184. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e184. PMID: 29983692; PMCID: PMC6033101.
13. Lee WW, 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 May 24;33(28):e184. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e184. PMID: 29983692; PMCID: PMC6033101.

14. Martin, W. E., Resch, J. A., Baker, A. B. Juvenile parkinsonism. Arch. Neurol. 25: 494-500, 1971. [PubMed: 4398909, related citations]

15. Allen, N., Knopp, W. Hereditary parkinsonism-dystonia with sustained control by L-DOPA and anticholinergic medication. Adv. Neurol. 14: 201-213, 1976. [PubMed: 942621, related citations]

16. Nygaard, T. G., Duvoisin, R. C. Hereditary dystonia-parkinsonism syndrome of juvenile onset. Neurology 36: 1424-1428, 1986. [PubMed: 3762960, related citations]

17. Nygaard, T. G., Marsden, C. D., Duvoisin, R. C. Dopa-responsive dystonia. Adv. Neurol. 50: 377-384, 1988. [PubMed: 3041760, related citations]

18. de Yebenes, J. G., Moskowitz, C., Fahn, S., Saint-Hilaire, M. H. Long-term treatment with levodopa in a family with autosomal dominant torsion dystonia. Adv. Neurol. 50: 101-111, 1988. [PubMed: 3400489, related citations]

19. Nygaard, T. G., Trugman, J. M., de Yebenes, J. G., Fahn, S. Dopa-responsive dystonia: the spectrum of clinical manifestations in a large North American family. Neurology 66: 66-69, 1990.

20. Nygaard, T. G., Marsden, C. D., Fahn, S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. Neurology 41: 174-181, 1991. [PubMed: 1899474, related citations] [Full Text]

21. Harwood, G., Hierons, R., Fletcher, N. A., Marsden, C. D. Lessons from a remarkable family with dopa-responsive dystonia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 57: 460-463, 1994. [PubMed: 8163996, related citations] [Full Text]

22. Steinberger, D., Weber, Y., Korinthenberg, R., Deuschl, G., Benecke, R., Martinius, J., Muller, U. High penetrance and pronounced variation in expressivity of *GCH1* mutations in five families with dopa-responsive dystonia. Ann. Neurol. 43: 634-639, 1998. Note: Erratum: Ann. Neurol. 44: 147 only, 1998. [PubMed: 9585358, related citations] [Full Text]

23. Brique, S., Destee, A., Lambert, J.-C., Mouroux, V., Delacourte, A., Amouyel, P., Chartier-Harlin, M.-C. A new GTP-cyclohydrolase I mutation in an unusual dopa-responsive dystonia, familial form. Neuroreport 10: 487-491, 1999. [PubMed: 10208576, related citations] [Full Text]

24. Hahn, H., Trant, M. R., Brownstein, M. J., Harper, R. A., Milstien, S., Butler, I. J. Neurologic and psychiatric manifestations in a family with a mutation in exon 2 of the guanosine triphosphate-cyclohydrolase gene. Arch. Neurol. 58: 749-755, 2001. [PubMed: 11346370, related citations] [Full Text]

25. Chaila, E. C., McCabe, D. J. H., Delanty, N., Costello, D. J., Murphy, R. P. Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia. Arch. Neurol. 63: 1185-1188, 2006. [PubMed: 16908750, related citations] [Full Text]

26. Grotzsch, H., Pizzolato, G.-P., Ghika, J., Schorderet, D., Vingerhoets, F. J., Landis, T., Burkhard, P. R. Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with a new genetic locus, DYT14. Neurology 58: 1839-1842, 2002. [PubMed: 12084887, related citations] [Full Text]

27. Furukawa, Y., Nygaard, T. G., Gutlich, M., Rajput, A. H., Pifl, C., DiStefano, L., Chang, L. J., Price, K., Shimadzu, M., Hornykiewicz, O., Haycock, J. W., Kish, S. J. Striatal bipterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 53: 1032-1041, 1999. [PubMed: 10496263, related citations] [Full Text]
28. Rajput, A. H., Gibb, W. R. G., Zhong, X. H., Shannak, K. S., Kish, S., Chang, L. G., Hornykiewicz, O. Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in a case. *Ann. Neurol.* 35: 396-402, 1994. [PubMed: 7908789, related citations] [Full Text]
29. Rajput, A. H., Gibb, W. R. G., Zhong, X. H., Shannak, K. S., Kish, S., Chang, L. G., Hornykiewicz, O. Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in a case. *Ann. Neurol.* 35: 396-402, 1994. [PubMed: 7908789, related citations] [Full Text]
30. Furukawa, Y., Nygaard, T. G., Gutlich, M., Rajput, A. H., Pifl, C., DiStefano, L., Chang, L. J., Price, K., Shimadzu, M., Hornykiewicz, O., Haycock, J. W., Kish, S. J. Striatal bipterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 53: 1032-1041, 1999. [PubMed: 10496263, related citations] [Full Text]
31. Ichinose, H., Ohye, T., Takahashi, E., Seki, N., Hori, T., Segawa, M., Nomura, Y., Endo, K., Tanaka, H., Tsuji, S., Fujita, K., Nagatsu, T. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genet.* 8: 236-242, 1994. [PubMed: 7874165, related citations]
32. Segawa, M., Nomura, Y., Nishiyama, N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann. Neurol.* 54: S32-S45, 2003. [PubMed: 12891652, related citations]

33. Kim R, Jeon B, Lee WW. A Systematic Review of Treatment Outcome in Patients with Dopa-responsive Dystonia (DRD) and DRD-Plus. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Jun 6;3(5):435-442. doi: 10.1002/mdc3.12361. PMID: 30363598; PMCID: PMC6178724.
34. Timmers ER, Kuiper A, Smit M, Bartels AL, Kamphuis DJ, Wolf NI, Poll-The BT, Wassenberg T, Peeters EAJ, de Koning TJ, Tijssen MAJ. Non-motor symptoms and quality of life in dopa-responsive dystonia patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Dec;45:57-62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.10.005. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29066160.
35. Antelmi E, Stamelou M, Liguori R, Bhatia KP. Nonmotor Symptoms in Dopa-Responsive Dystonia. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Jul 22;2(4):347-356. doi: 10.1002/mdc3.12211. PMID: 30363518; PMCID: PMC6178708.
36. Couto CM, Vargas AP, Dos Santos Coimbra F, de Assis Cunha OL, Braga LW. A Severe I-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 May 2;6(6):486-487. doi: 10.1002/mdc3.12769. PMID: 31392251; PMCID: PMC6660226.
37. Baskaran D, Khan A, Hussain N. Neuropsychological Difficulties Associated with Dopa Responsive Dystonia. *J Pediatr Neurosci*. 2018 Jan-Mar;13(1):100-102. doi: 10.4103/JPN.JPN_142_17. PMID: 29899782; PMCID: PMC5982475.
38. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
39. <https://www.omim.org/entry/600225>

Anexos

Table 1 Anexo. Pacientes identificados de acordo com os testes genéticos aplicados.

Paciente (ID)	Tipo de Teste Genético
1	NGS – única variante relevante
2	NGS - única variante relevante
3	Sanger <i>GCH1</i>
4	Sanger <i>GCH1</i>
5	Sanger <i>GCH1</i>
6	NGS - única variante relevante
7	Sanger <i>GCH1</i>
8	NGS - única variante relevante
9	Sanger <i>GCH1</i>
10	Sanger <i>GCH1</i>
11	NGS - única variante relevante
12	Sanger <i>GCH1</i>
13	Sanger <i>GCH1</i>
14	Sanger <i>GCH1</i>
15	NGS - única variante relevante
16	NGS - <i>GCH1</i> (<i>AD_AR</i>)
17	NGS - <i>POLG</i> (<i>AR</i>)
18	NGS - única variante relevante
19	Sanger <i>GCH1</i>
20	Sanger <i>GCH1</i>
21	Sanger <i>GCH1</i>
22	Sanger <i>GCH1</i>

NGS, next-generation sequencing (sequenciamento de próxima geração). Genes analisados no painel de NGS: *ATP13A2*, *ATP1A2*, *ATP1A3*, *ATP7A*, *ATP7B*, *AUH*, *CIZ1*, *CLN3*, *CSF1R*, *CYP27A1*, *DCTN1*, *DNAJC6*, *EIF4G1*, *FBXO7*, *FTL*, *GBA*, *GCDH*, *GCH1*, *GIGYF2*, *GLB1*, *GNAL*, *LRRK2*, *HEPACAM*, *HEXA*, *HTRA2*, *KCNMA1*, *MLC1*, *NPC1*, *NPC2*, *PANK2*, *PRKN*, *PARK7*, *PINK1*, *PLA2G6*, *PNKD*, *POLG*, *PRKRA*, *PRRT2*, *SGCE*, *SLC2A1*, *SLC6A3*, *SMPD1*, *SNCA*, *SPR*, *SYNJ1*, *TAF1*, *TH*, *THAP1*, *TIMM8A*, *TOR1A*, *TUBB4a*, *VPS13A*, *VPS35*.