

小児期発症の遺伝性ジストニア：Dopa-responsive Dystonia

Hereditary Dystonia in Childhood: Dopa-responsive Dystonia

舘 延忠¹、高橋 悟²

1 北海道千歳リハビリテーション大学 健康科学部 リハビリテーション学科

2 旭川医科大学 小児科

【要旨】

ジストニアは中枢神経に起因する不随運動の 1 つである。臨床所見よりジストニアを診断するのが一般的である。中枢神経障害が原因とする二次性が多くみられるが、原因が不明であつた一次性ジストニアは、最近の分子遺伝学の進歩により原因遺伝子が同定された。

その中で小児期発症の遺伝性ジストニアで我が国の小児神経科医が見出した L-dopa が著効するジストニア (Dopa-responsive dystonia または Segawa 病) の自験例を提示して解説した。Dopa-responsive dystonia (DRD) は、従来は常染色体優性 GTPCH 欠損 (Segawa 病) のみとされてきたが、L-dopa の効果範囲の病態が拡大し常染色体劣性 GTPCH 欠損、常染色体劣性 (ホモ、複合ヘテロ) Tyrosine hydroxylase 欠損、常染色体劣性 Sepiapterin reductase 欠損、常染色体劣性 PTP synthase (PTPS) 欠損が DRD の範疇に新しく追加された。これらは L-dopa の効果は種々で発症年齢も生下時から乳幼児期と早く、ジストニア以外の精神運動発達遅滞、異常眼球運動、痙性、低緊張、振戦、けいれん等を認められる。DRD の中心の Segawa 病とこれらの疾患との鑑別に関して臨床症候学的、生化学的、分子遺伝学的に述べた。

キーワード：Dopa-responsive dystonia, Segawa 病

1. はじめに

ジストニアの定義 (2004年ジストニア班 consensus criteria)

ジストニアとは、中枢神経系の障害に起因し、骨格筋のやや長い収縮で生じる徴候で、ジストニア姿勢 (dystonic posture) とジストニア運動 (dystonic movement) よりなる。前者は異常収縮の結果としての異常姿勢、異常姿位で、後者は異常収縮によるゆっくりとした運動である。ジストニア姿勢は一時的であっても必ずみられる。ジストニアにより随意運動の遂行がさまざまな程度で妨げられる。ジストニアが特定の運動時に出現、あるいは著しく増強する場合がある。これを動作性ジストニア (action dystonia) と呼ぶ。ジストニアの分類 (表 1) では一次性と二次性とに大きく分類され一次性は主に遺伝性ジストニアで、二次性は神経変性疾患、代謝異常、脳性麻痺に伴う。遺伝性ジストニアは、遺伝形式、原因遺伝子により DYT1 から DYT25 に細分されている¹⁾。小児期発症の遺伝性ジストニアは DYT1、

DYT5、DYT8、DYT10、DYT18 (表 2) があるが、DYT5 (Dopa-responsive dystonia または Segawa 病) を自験例を提示して解説する。

瀬川らは、5 歳から 10 歳にかけて午後から夕方にかけて増悪する日内変動を伴うジストニアが睡眠により軽快し、L-Dopa が著効する疾患を著明な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア (Hereditary progressive dystonia with marked Diurnal fluctuation: HPD) とし新しい疾患単位として報告した^{2,4)}。その後、本邦では 舘ら^{5,6)}、平木ら⁷⁾、袴田ら⁸⁾が報告している。同様の疾患は世界でも報告され Dopa-responsive dystonia (DRD) と統一され⁹⁾、瀬川らの功績が認められ別名 Segawa 病とも呼ばれている。

2. 症例

一卵性三つ子を含めた家系: 図 1

症例 1: 発端者

現在 38 歳女性: 4 歳より易転倒性出現、4 歳 10 カ

表1:ジストニアの成因による分類

1. 一次性ジストニア (Primary dystonia)

ジストニアをきたす他の原因疾患がなく、ジストニア以外の症状 (振戦は例外) を認めない病態

 - 1) 遺伝性ジストニア: DYT1-DYT25
 - 2) 孤発性ジストニア
2. 二次性ジストニア (Non-primary dystonia)
 - 1) 神経変性疾患 (パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ミトコンドリア病)
 - 2) 代謝性疾患 (Wilson 病、ホモシスチン尿症)
 - 3) 脳性麻痺
 - 4) 薬剤 (ドパミン遮断薬)

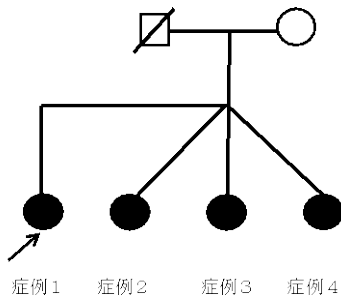


図1: 一卵性三つ子を含めた一家系 (自験例: 文献 5, 6, 12)、矢印は発端者

月時、歩行時の内反尖足を認め、5歳時、左手関節の回外位、午後になると左足の内反尖足、左手関節の回外位が増強、6歳時、右足の内反尖足、右手関節の回外位を、また突進様歩行を認めた。7歳児、立位での躯幹の前後左右の同様が増強、緊張時には両手の振戦を認めた。夕方には歩行不能になり、心身症に診断で精神療法を受けていた。精査で HPD と診断され現在も L-dopa にて正常な日常生活をしている。

症例 2

現在 35 歳女性、症例 1 の妹、一卵性三つ子。9 歳時まで精神運動発達正常であった。9 歳 1 カ月時、午後になると左足の内反尖足を認めた。L-dopa 200 mg を服用し改善され症例 1 と同様に HPD され現在も L-dopa 服用で正常な日常生活をしている。

表2: 小児科発症遺伝性ジストニア

- DYT1 (変形性筋ジストニア: dystonia musculorum deformans)

常染色体優性遺伝: Torsin A 遺伝子エクソン 5 の GAG の欠失。
小児期に上下肢の遠位部に始まるジストニアが徐々に全身におよぶ。
- DYT5 (Dopa-responsive dystonia; 瀬川病)

常染色体優性遺伝: GCH1 遺伝子。ジストニア
- DYT8 (発作性非運動性ジストニア)

常染色体優性遺伝: MR1 遺伝子。小児期に非運動誘発による上下肢の choreoathetosis、ジストニアで発症。持続時間が数分から数時間と長い。

症例 3

35 歳女性、症例 1 の妹、一卵性三つ子。9 歳時まで精神運動発達正常であった。9 歳 1 カ月時、昼から夕方になると左足関節の痛みと左膝関節から左足関節にかけて O 脚になり、HPD と診断され現在も L-dopa 服用で正常な日常生活をしている。

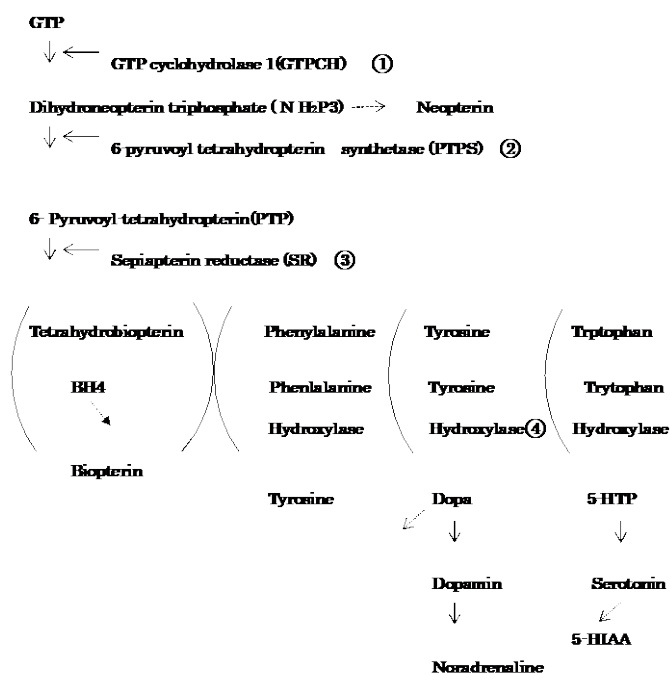
症例 4

35 歳女性、症例 1 の妹、一卵性三つ子。9 歳時まで精神運動発達正常であった。9 歳 4 カ月時、右足に時々力が入らないことで精査、HPD の診断で現在も L-dopa 服用で正常な日常生活をしている

これら 4 症例に共通した Dopa-responsive dystonia の臨床的特徴は、(1) 発症は 10 歳以下で、初発症状は通常一側下肢の姿勢ジストニア、多くは内反尖足で発症する。捻転ジストニアはない。(2) 主症状は下肢姿勢ジストニアで、深部腱反射は亢進し、足クローヌスをみることがあるが、Babinski 徴候はみない。(3) 著明な日内変動を呈するが、それは年齢とともに減少し、40 歳代以降で明らかでなくなる。(4) 症状は levodopa (20 mg/kg) で完全に消失し、効果は長年にわたり持続する。(5) 女性優位に発症する常染色体優性遺伝をとる。

3. Dopa-responsive dystonia (DRD) の病因

DRD では、L-dopa が著効すること、髄液のドーパミン代謝産物の低下よりドーパミンニューロンの代謝障害が推定された。藤田と新宅¹⁰⁾は髄液のピオプテリンとネオプテリンの著明な低下を示し



- ① GTPCH 欠損症：常染色体優性遺伝：Dopa-responsive dystonia (Segawa 病)
常染色体劣性遺伝：常染色体劣性遺伝 GTPCH 欠損症
- ② PTPS 欠損症：常染色体劣性遺伝
- ③ Sepiapterin reductase(SR)欠損症：常染色体劣性遺伝
- ④ Tyrosine hydroxylase 欠損症：常染色体劣性遺伝

図2：BH4 代謝経路と芳香族アミノ酸 (Phenylalanine、Tyrosine、Trptophan) 水酸化反応と BH4 生成障害をもたらす酵素欠損症

BH4 (テトラヒドロビオプテリン) 生成の初段階酵素である GTP cyclohydrolase 1 (GTPCH) の欠損が原因であることを推定した。BH4 は Phenylalanine hydroxylase、Tryptophan hydroxylase、Tyrosin hydroxylase の補酵素で、BH4 の欠損は Phenylalanine hydroxylase の欠損で高 Phenylalanine 血症のみならず、Tyrosin hydroxylase の欠損によるドーパミンの生成障害、Tryptophan hydroxylase の欠損によるセロトニン生成障害が同時に起こる。BH4 は GTP から3つの酵素反応によって合成される (図2)。最初の反応は GTP cyclohydrolase 1 (GTPCH) により GTP から Dihydroneopterin triphosphate (NH₂P₃) が合成され、酵素 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin synthetase (PTPS) により 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin (PTP) が合成され、最後に酵素 Sepiapterin reductase (SR) により BH4 が合

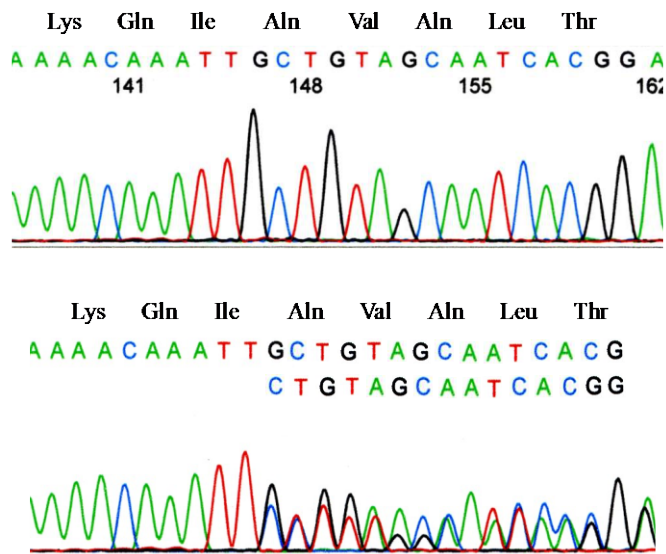


図3：GCH1 遺伝子解析

上段は母、下段は症例1、2、3、4。下段の症例では GCH1 遺伝子エクソン5の729番目のGが欠失して frameshift の結果190番目の Alanine が Leusin に置換され、そこから数えて2番目が TAG の stop codon となる。c.729delG (p.A190fsX)、(文献12より引用)

成される。BH4 欠損症とは、これら3つの酵素欠損である GTPCH 欠損症、PTPS 欠損症、SR 欠損症を意味する。GTPCH 欠損では Dihydroneopterin triphosphate も BH4 も合成されないためビオプテリンとネオプテリン共に低下する。脳脊髄液における総ビオプテリン (多くはBH4として存在) 量とネオプテリン (GTPCH 反応として合成される) 量の組成を測定することは GTPCH 欠損症、PTPS 欠損症、SR 欠損症の診断に有用である。1994年に一ノ瀬らにより Segawa 病の原因遺伝子として Guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 (GTPCH) をコードする GCH1 が同定された。GCH1 遺伝子のヘテロ変異 (常染色体優性遺伝) により GTPCH の部分欠損によって起こることが明らかにされた。GCH1 遺伝子のヘテロ変異により、Tyrosin hydroxylase の欠損のみによるドーパミンの生成障害をもたらす黒質線条体ドーパミン神経系終末部のドーパミン欠乏による固縮型筋緊張異常によるジストニア姿勢を主症状をもたらすことが説明された。その後、GCH1 遺伝子のホモ変異で常染色体劣性遺伝形式をもつ GTPCH 欠損症も報告され、Phenylalanine hydroxylase 欠損での高 Phenylalanine 血症のみならず、Tyrosin

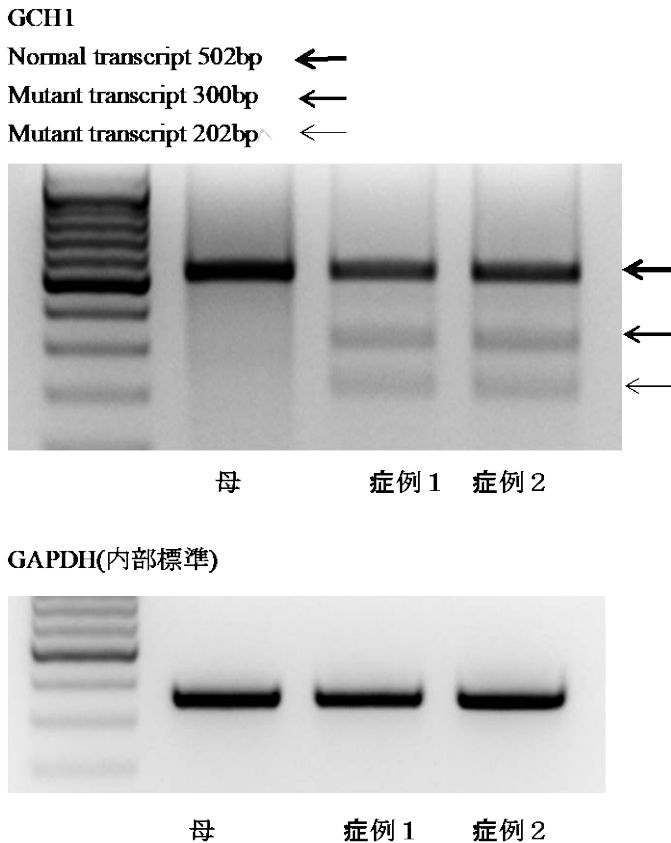


図4：家系1（自験例）の mRNA 解析
 RT-PCR 法、血液から Total RNA を抽出し、cDNA を作成し GCH1 gene Exon1-6 を PCR で増幅し ApoI digestion.
 上段は GCH1 遺伝子解析、下段は内部標準として GAPDH を使用。
 上段：正常母は 502 bp のみの transcript、症例 1 および 2 は正常 502 bp と ApoI digestion された 300 bp と 202 bp の transcript がヘテロでみられる。

hydroxylase の欠損によるドーパミンの生成障害、Tryptophan hydroxylase の欠損によるセロトニン生成障害が同時に起こす。常染色体劣性 GTPCH 欠損症では生後から重篤な神経症状を呈する。生後 6 か月以内に高フェニールアラニン血症による知的障害、てんかん、運動遅滞、ドーパミンの生成障害によるジストニア、筋緊張の亢進、セロトニン生成障害による知的障害、嚥下障害をもたらす。現在は新生児マススクリーニングにより高フェニールアラニン血症の鑑別診断で髄液のヒオプテリンとネオプテリンの測定、Sepiapterin reductase (SR) 酵素測定、PCH1 遺伝子解析により早期に診断し BH4 投与と levodopa および 5-hydroxytryptophan での治療が可能

になった。

BH4 は Phenylalanine hydroxylase、Tyrosin hydroxylase、Tryptophan hydroxylase 3 種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素として作用するが、Michaelis-Menten (Km) 値はそれぞれ異なる。DRP および Segawa 病は GCH1 遺伝子のヘテロ変異であるため BH4 の低下が軽度であるため Km 値の一番高い Tyrosin hydroxylase だけが障害を受けドーパミンの生成障害によるジストニアの症状が発症することになる。Km 値の低い Phenylalanine hydroxylase、Tyrosin hydroxylase は障害されないためこれらの欠損症状はでない。

4. DRD (Segawa 病) における臨床所見と遺伝子変異

一ノ瀬ら¹¹⁾によって DRD または Segawa 病の原因遺伝子として同定された GCH1 遺伝子は、GTPCH 蛋白をコードし 6 個のエクソンから構成され 2941bp の mRNA の塩基配列を持つ。DRD または Segawa 病の GCH1 遺伝子変異はエクソン 1 から 6 まで全てにみられ、ミスセンス変異、挿入および欠失による frame shift 変異がヘテロで同定されている。著者らの三つ子を含めた 4 症例と母親からインフォームドコンセントを得て白血球から DNA を抽出して GCH1 遺伝子解析を行った (図 3)。GCH1 遺伝子エクソン 5 の 729 番目の G が欠失して frameshift の結果 190 番目の Alanine が Leusin に置換され、そこから数えて 2 番目が TAG の stop codon となっていた。表記は c.729delG (p.A190fsX192) である¹²⁾。また白血球から total RNA を抽出し total RNA から RT-PCR 法にて cDNA を作製した。これらの cDNA を用いて GCH1 エクソン 1-6 (502 bp) を増幅する primer を用いて PCR で増幅して ApoI で digestion して GCH1 の transcript を解析した。内部標準として GAPDH を用いて比較した。正常母は ApoI で digestion されず正常 502bp のバンドが確認されたが、症例 1 と 2 では ApoI で digestion され 300bp と 202bp の変異 transcript が確認された (図 4)。2016 年まで 229 の GCH1 遺伝子変異が報告されている (Human Gene Mutation Database)。GCH1 遺伝子変異と臨床所見と合わせた分類は Hahn ら¹³⁾が報告している。(1) 常染色体優性遺伝 GCH1 欠損で、DRD または Segawa 病に一致し小児期発症のジストニアで少量の L-dopa で改善し、BH4 代謝障害が軽度でドーパミンの生成障害に

よるジストニアのみの型¹⁴⁻¹⁸⁾。(2) 常染色体劣性遺伝 GCH1 欠損で BH4 代謝障害が重度なため、高フェニールアラニン血症、ドーパミンの生成障害、セロトニン生成障害による乳幼児期から精神運動発達遅滞、てんかん、筋緊張の亢進、嚥下障害を呈する型^{19, 20)}。(3) 常染色体劣性遺伝で複合ヘテロの GCH1 変異を示し BH4 代謝障害は中程度で、症候は(1) と (2) の中間を呈する型に分類している^{13, 21)}。

5. DRD の臨床的、遺伝学的異質性

その後の DRD 症例の蓄積で、DRP は、L-dopa が効果がある病態で臨床的、遺伝学的に heterogeneity

が有ることが明らかにされた。常染色体優性遺伝 GTPCH 欠損、常染色体劣性 GTPCH 欠損、常染色体劣性 (ホモ、複合ヘテロ) Tyrosine hydroxylase 欠損²²⁻²⁵⁾、常染色体劣性 Sepiapterin reductase 欠損²⁶⁻³²⁾、常染色体劣性 PTP synthase (PTPS) 欠損は、程度の差はあれ L-dopa がジストニアに効果がありことより DRD の範疇に含まれる。

これらの 5 疾患は、遺伝形式、発症年齢、日内変動の有無、L-dopa の反応性の程度が異なり、ジストニア以外の臨床所見は異なる。発症年齢は生後から 8 歳と広範囲に分布し、常染色体劣性 GTPCH 欠損以外は日内変動を有し、L-dopa には著効から有効までの効果の差を示す。常染色体優性遺伝 GTPCH 欠

表 3: Dopa-responsive dystonia の原因と特徴 (文献 33 より引用)

ジストニアの原因	遺伝形式	発症年齢	ジストニアの特徴	日内変動	L-dopa の反応	ジストニア以外の臨床所見
GCH1 欠損 (Segawa 病)	常染色体優性	平均 8 歳	下肢から全身	有	効果著明	正常精神運動発達
GCH1 欠損 Tyrosine Hydroxylase 欠損	常染色体劣性	6 か月以内	下肢から全身	無	多量で効果あり	痙性、異常眼球運動、不眠、高 Ph 血症
Sepiapterin reductase 欠損	常染色体劣性ホモ、複合ヘテロ	生後数週間から 5 歳	下肢から全身	有	効果あり、ジスキネジアが出やすい	進行性ジストニア (A 型)、脳症、振戦、痙性、知的障害、自律神経障害 (B 型)
PTP synthase 欠損	常染色体劣性	生後から 5 歳	下肢から全身	有	部分的効果あり	異状眼球運動、小頭症、知的障害、睡眠障害、精神運動発達遅滞、自律神経障害、成長障害
						乳幼児期からのけいれん、痙性、知的障害

表 4: Dopa-responsive dystonia の脊髄液と血液所見 (文献 33 より引用)

Dopa-responsive dystonia の型	脊髄液濃度				血液中
	Neopterin	Biopterin	5-HIAA	HVA	Phenylalanine 濃度
常染色体優性 GCH1 欠損	低下	低下	低下	低下または正常	正常
常染色体劣性 GCH1 欠損	低下	低下	低下	低下	正常か高値
Tyrosine hydroxylase 欠損	正常	正常	正常	低下	正常
Sepiapterin reductase 欠損	正常	高値	低下	低下	正常
PTP synthase 欠損	高値	低下	低下	低下	高値

損はジストニア以外の症候は稀にしか認めないが、それ以外は、出生後からの精神運動発達遅滞、異常眼球運動、痙性、低緊張、振戦、けいれん等を認める(表3)。

これらの疾患の髄液の Neopterin、Biopterin、5-HIAA、HVA 値、血中 Phenylalanine 値を検査することは鑑別診断として重要である。常染色体優性遺伝 GTPCH 欠損、常染色体劣性 GTPCH 欠損では髄液の Neopterin、Biopterin、5-HIAA、HVA 値は低下する。常染色体劣性 GTPCH 欠損では血中 Phenylalanine の増加を示す。常染色体劣性 Sepiapterin reductase 欠損では髄液 Neopterin は正常、Biopterin の増加、5-HIAA および HVA 値の低下を示す。常染色体劣性(ホモ、複合ヘテロ) Tyrosine hydroxylase 欠損では、髄液 Neopterin、Biopterin、5-HIAA は正常で HVA の低下を示す。PTPS 欠損では髄液 Neopterin の増加、Biopterin、5-HIAA、HVA の低下を示し血中 Phenylalanine の増加が特徴である(表4)。発症年齢、日内変動の有無、L-dopa の反応性の程度、ジストニア以外の臨床所見と脊髄液所見より絞りこんで、該当疾患の遺伝子解析を行う³³⁾。

6. DRD および関連疾患の治療

常染色体優性 GCH1 欠損は L-dopa 50-200 mg/日³⁴⁾でジストニアは劇的に改善される。末梢 decarboxylase inhibitor (carbidopa) の併用で完全にジストニアは消失する。Dopamine agonist、抗コリン剤も効果はある。常染色体劣性 GCH1 欠損では、6-10 mg/kg/日³⁵⁾がジストニアの改善には必要である。その他の神経症状に対して BH4、5-HTP 剤³⁶⁾が併用される。パーキンソン病にみられる L-dopa の副作用であるジスキネジアはほとんど見られない。L-dopa は妊婦に対しても安全性があり催奇形もない。Tyrosine hydroxylase 欠損では A 型では 3-10 mg/kg/日でジストニアに効果があるが、B 型は効果は少ない³⁷⁾。L-dopa の副作用であるジスキネジアは増量していく段階で見られる。Sepiapterin reductase 欠損は、少量で劇的に L-dopa が効果ある。0.1 mg/kg/日で始め、16 mg/kg/日まで増量できる。平均は 3.9 mg/kg/日²⁹⁾である。認知機能低下には 5-HTP が 0.14-2.2 mg/kg/日で使用され認知機能が改善した報告もある³²⁾。L-dopa の使用量を少なくするために Carbidopa の併用も効果ある。

引用文献

- 1) Klein C, Lohmann K, Marras C, et al.: Hereditary Dystonia Overview. GeneReviews In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2003.
- 2) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al.: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14, 215-233, 1976.
- 3) Segawa M: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 22, S65-80, 2000.
- 4) Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N: Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 54, S32-34, 2003.
- 5) 館 延忠, 山崎 晃資, 城 守, ほか: 著明な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニアの 1 例. *臨床小児医学* 27, 111-117, 1979.
- 6) 館 延忠, 佐々木 公男, 篠田 実: 著明な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニアの 1 家系(一卵性 3 つ子を含めて) - 早期治療の重要性を中心に -. *日本小児科学会雑誌* 91, 1403-1406, 1987.
- 7) 平木 雅久, 脇 桜子, 草野 孝, ほか: 著明な日内変動を伴う進行性ジストニアの 1 例. *臨床小児医学* 14, 44, 44-48, 1982.
- 8) 袴田 亨, 渡辺 一功, 宮崎 修次, ほか: 著明な日内変動を伴う進行性ジストニアの 1 例. *脳と発達* 14, 44-48, 1982.
- 9) Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC: Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol*, 50, 377-381, 1988.
- 10) 藤田 繁, 新宅 治夫: 著明な日内変動を伴う進行性ジストニア (HPD: 瀬川病) の病因とプテリジン代謝異常. *市立釧路医誌* 2, 64-67, 1990.
- 11) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al.: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 8, 236-242, 1994.
- 12) Tachi N, Takahashi S, Jo M, et al.: A new mutation of GCH1 in triplets family with dopa-responsive dystonia. *Eur J Neurol* 18, 1191-1193, 2011.
- 13) Hahn H, Trant MR, B rownstein MJ, et al.: 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.
- 14) Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, et al.: Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 839-45, 2009.
- 15) Yum MS, Ko TS, Yoo HW, et al.: Autosomal-dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with novel mutations. *Pediatr Neurol* 38, 367-369, 2008.
- 16) Garavaglia B, Invernizzi F, Carbone ML, et al.: GTP-cyclohydrolase I gene mutations in patients with autosomal dominant and recessive GTP-CH1 deficiency: identification and functional characterization of four novel mutations. *J Inherit Metab Dis* 27, 455-463, 2004.
- 17) Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, et al.: Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and nonmotor signs. *Arch Neurol* 69, 1558-1562, 2012.
- 18) Tassin J, Dürr A, Bonnet AM, et al.: Levodopa-responsive dystonia. GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? *Brain* 123, 1112-1121, 2000.
- 19) Horvath GA, Stockler-Ipsiroglu SG, Salvarinova-Zivkovic R, et al.: Autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia: evidence of a phenotypic continuum between dominant and recessive forms. *Mol Genet*

- Metab 94, 127-131, 2008.
- 20) Opladen T, Hoffmann G, Hörster F, et al.: Clinical and biochemical characterization of patients with early infantile onset of autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia. *Mov Disord* 26, 157-161, 2011.
 - 21) Furukawa y, Kish SJ, Bebin EM, et al.: Dystonia with motor delay in compound heterozygotes for GTP-cyclohydrolase I gene mutations. *Ann Neurol* 44, 10-16, 1998.
 - 22) Swaans RJ, Rondot P, Renier WO, et al.: Four novel mutations in the tyrosine hydroxylase gene in patients with infantile parkinsonism. *Ann Hum Genet* 64, 25-31, 2000.
 - 23) Hoffmann GF, Assmann B, Bräutigam C, et al.: Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia. *Ann Neurol*, 54, S56-65, 2003.
 - 24) Ribasés M, Serrano M, Fernández-Alvarez E, et al.: A homozygous tyrosine hydroxylase gene promoter mutation in a patient with dopa-responsive encephalopathy: clinical, biochemical and genetic analysis. *Mol Genet Metab* 92, 274-277, 2007.
 - 25) Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al.: Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 133, 1810-1822, 2010.
 - 26) Abeling NG, Duran M, Bakker HD, et al.: Sepiapterin reductase deficiency an autosomal recessive DOPA-responsive dystonia. *Mol Genet Metab* 89, 116-120, 2006.
 - 27) Bonafé L, Thöny B, Penzien JM, et al.: Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 69, 269-77, 2001.
 - 28) Koht J, Rengmark A, Opladen T, et al.: Clinical and genetic studies in a family with a novel mutation in the sepiapterin reductase gene. *Acta Neurol Scand*, S7-12, 2014.
 - 29) Friedman J, Roze E, Abdenur JE, et al.: Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol* 71, 520-530, 2012.
 - 30) Dill P, Wagner M, Somerville A, et al.: Child neurology: paroxysmal stiffening, upward gaze, and hypotonia: hallmarks of sepiapterin reductase deficiency. *Neurology* 78, e29-32, 2012.
 - 31) Arrabal L, Teresa L, Sánchez-Alcudia R, et al.: Genotype-phenotype correlations in sepiapterin reductase deficiency. A splicing defect accounts for a new phenotypic variant. *Neurogenetics* 12, 183-191, 2011.
 - 32) Echenne B, Roubertie A, Assmann B, et al.: Sepiapterin reductase deficiency: clinical presentation and evaluation of long-term therapy. *Pediatr Neurol* 35, 308-313, 2006.
 - 33) Wijemanne S and Jankovic J: Dopa-responsive dystonia-clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol* 11, 414-424, 2015.
 - 34) Harwood G, Hierons R, Fletcher NA, et al.: Lessons from a remarkable family with dopa-responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 460-463, 1994.
 - 35) Brüggemann N, Spiegler J, Hellenbroich Y, et al.: Beneficial prenatal levodopa therapy in autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency. *Arch Neurol* 69, 1071-1075, 2012.
 - 36) Thöny B, Blau N: Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat* 27, 870-878, 2006.
 - 37) Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al.: Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 133, 1810-1822, 2010.