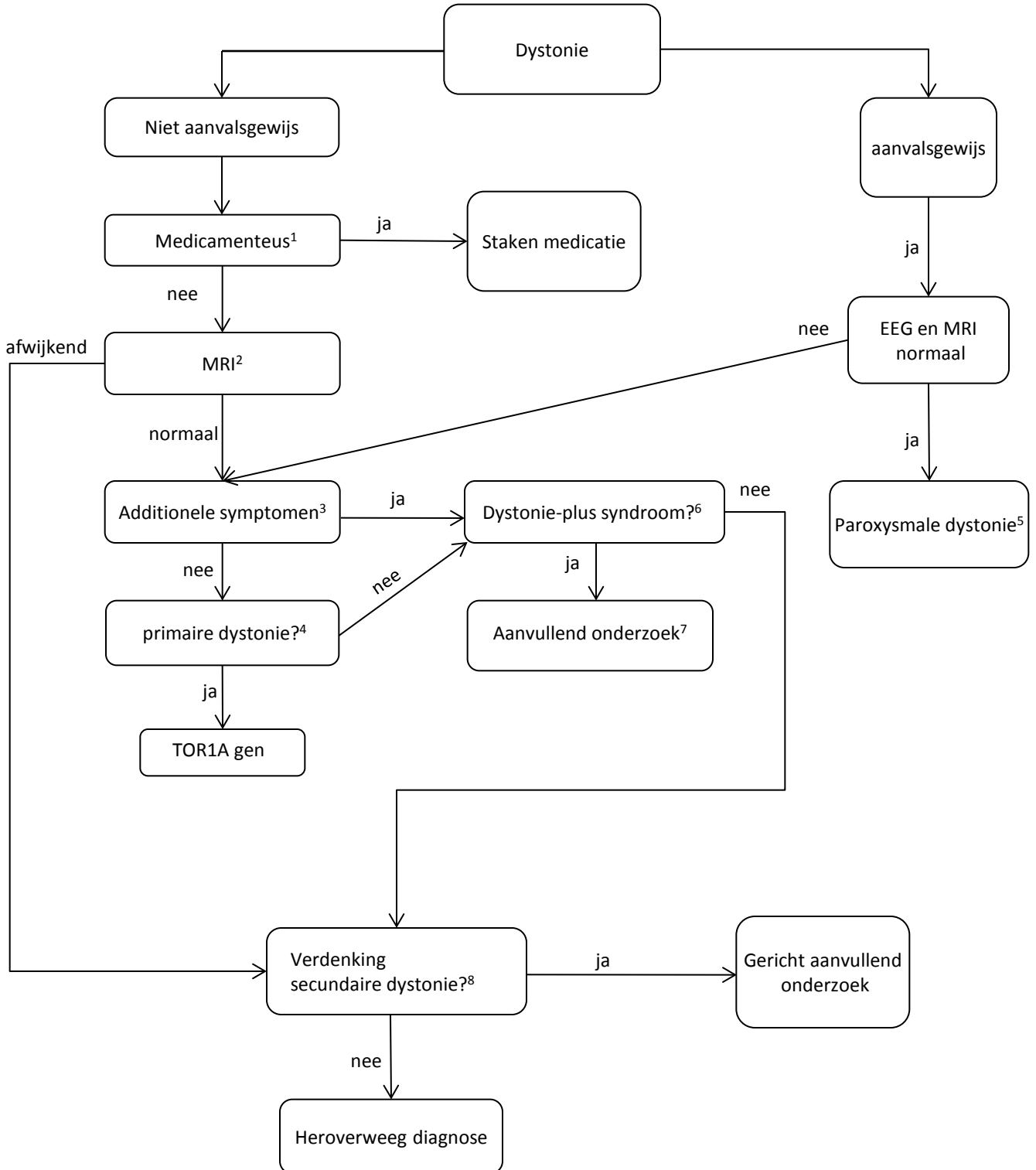


RICHTLIJN DYSTONIE BIJ KINDEREN

L. Donker Kaat, W.F.M. Arts
1 juni 2012, in 2015 ongewijzigd verlengd tot 2017



Disclaimer 1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

TEKST BIJ STROOMDIAGRAM

1. Medicamenteus geïnduceerde dystonie

- acute dystone reacties bij neuroleptica (haldol e.d.) en anti-emetica (metoclopramide) en atypische antipsychotica. Ontstaat in 50% binnen 1 dag en in 90% binnen 5 dagen.
- maligne neuroleptica syndroom. Bij anti-dopaminergica of na staken van dopaminerge medicatie, antidepressiva (SSRI's en tricyclische) en lithium. Ontstaat meestal < 1 maand na starten medicatie (16% binnen 1 dag en 30% binnen 2 dagen). Kliniek: koorts (hyperpyrexie), spierstijfheid, autonome dysfunctie en veranderd bewustzijn/verwardheid, verhoogd CK.

2. Enkele specifieke afwijkingen die wijzen op een onderliggende aandoening (zie ook achtergrondinformatie):

- Wilson: op T1 hypo-intense, op T2 hyperintense laesies in n. caudatus, n. lenticularis, thalami, n. dentatus. Soms atrofie.
- Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN; Hallervorden-Spatz) symmetrische hypo-intense laesies op T2 in globus pallidus bdz (ijzer accumulatie) "tiger-eye sign"
- Glutaric acidurie type 1: onderontwikkeling van temporal kwabben, "bat-wings" dilatatie van fissura van Sylvian, laesies van lentinucleaire nuclei. Bilateraal necrose n. caudatus en putamen
- Pelizaeus-Merzbacher: leukodystrofie beeld.

3. Bijkomende neurologische symptomen zoals ontwikkelingsachterstand, parkinsonisme, chorea, ataxie, oogbewegingsstoornissen, opticus atrofie, cognitieve en/of gedragsstoornissen, insulden, afwijkingen bij neurologisch onderzoek

4. Primaire dystonie

Begint vaak focaal en generaliseert, en is vaak het enige symptoom. 20-75% heeft mutatie in *TOR1A* gen (=DYT1). Autosomaal dominant, maar verminderde penetrantie in 30-40%!! Andere vormen van primaire dystonie met presentatie op kinderleeftijd of adolescentie zijn DYT2 (klinisch vergelijkbaar als DYT1; Autosomaal recessief, geen gendefect aangetoond), DYT4 (vaak met "whispering dysphonia"; Autosomaal dominant, nog geen gendefect aangetoond) en DYT16 (vaak met spasmodische dysphonie, oromandibulaire dystonie of torticollis; mutatie in *THAPI*, autosomaal dominant met verminderde penetrantie).

5. Paroxysmale dystonieën/choreoathetosis:

- Paroxysmale kinesigene dyskinesien (PKD; DYT 10)
Subvorm: ICCA: infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis.
- Paroxysmale nonkinesigene dyskinesien (PNKD; DYT8)
- Paroxysmale hypnogene dyskinesien
- Paroxysmale inspannings geïnduceerde dyskinesien
- Benign paroxysmal torticollis of infancy (BPT)

6. Dystonie-plus syndromen (dystonie met andere symptomen, zoals parkinsonisme of myoclonus):

- Doparesponsieve dystonie:
DYT5, deficiëntie in GTP cyclohydrolase, mutatie in *GCHI* gen
- Dopamine biosynthese defecten:

Tyrosine hydroxylase (TH) deficiëntie, sepiapterin reductase (SR) (beide dopa responsief), en aromatic acid decarboxylase (AADC) deficiëntie.

- Autosomal recessive rapid onset dystonia parkinsonism (DYT 12)
- Myoclonus-Dystonie (DYT11 en DYT 15)
- Juveniel parkinsonisme

(N.B. patiënten met TH en AADC deficiëntie kunnen in een minderheid van de gevallen lichte, aspecifieke afwijkingen op de MRI vertonen (atrofie, witte stof afwijkingen en/of toegenomen liquorroimten)

7. Aanvullend onderzoek: de keuze en de volgorde hiervan wordt bepaald door de differentiaal diagnose en de logistieke overwegingen. Zo kan overwogen worden om bij een MRI onder narcose direct al een lumbaalpunctie te doen.

- Trial levodopa: indien sterk positief overweeg DYT5.
TH deficiëntie, SR deficiëntie en juveniel parkinsonisme tonen ook een positieve respons op levodopa.
- Liquor bij verdenking op doparesponsieve dystonieën: homovanillic acid (HVA), 5-HIAA, biopterin, neopterin (cave interpretatie bij reeds gebruik levodopa → tenminste 10 dagen staken)
- FP-CIT SPECT indien onderscheid tussen DYT5 en juveniel parkinsonisme lastig is.
- Gericht DNA-onderzoek op een van de volgende genen:
SGCE (myoclonus-dystonie)
PINK1 en *Parkin* (juveniel parkinsonisme)
ATP1A3 (=DYT12, rapid onset dystonie en parkinsonisme)
GCH1 (=DYT5, doparesponsieve dystonie)
TH (thyrosine hydroxylase deficiëntie)
SPR (Sepiapterin reductase deficiëntie)

8. Secundaire dystonie

Kenmerken: Abrupt begin, pijnlijke dystonie, hemidystonie, aanwijzingen in voorgeschiedenis voor secundaire oorzaak (asfyxie, trauma, icterus, encephalitis). Vaak ook andere neurologische of systemische symptomen (zie ook achtergrondinformatie).

- Cerebrale parese.
- Trauma
- Toxisch
- Encephalitis/ meningitis
- Metabool
- Huntington, SCA3, DRPLA

ACHTERGRONDINFORMATIE

Inleiding

Dystonie is een bewegingsstoornis gekenmerkt door onwillekeurige spiercontracties, waardoor draaiende, onwillekeurige bewegingen of abnormale houdingen ontstaan. Willekeurige bewegingen verergeren vaak de dystonie en de dystonie neemt toe bij vermoeidheid en stress. Dystonie kan worden ingedeeld naar beginleeftijd (< of > 26 jaar), naar distributie (focaal, segmentaal, gegeneraliseerd, multifocaal of hemidystonie) of etiologie (vaak onderverdeeld in primair of secundair). Beginleeftijd en distributie zijn belangrijke klinische gegevens. Op jonge leeftijd begint dystonie meestal in een van de ledematen (vaak 1 been) en generaliseert. Op oudere leeftijd begint de dystonie juist vaak in de nek, arm of gelaat en blijft focaal of segmentaal. Primaire dystonie komt vaker voor dan secundaire dystonie.

Primaire dystonie

De prevalentie van primaire dystonie < 20 jaar wordt geschat rond 2–50 gevallen per miljoen. De dystonie begint vaak focaal en generaliseert, en is vaak het enige symptoom. 20-75% van de families met klassieke primaire dystonie met debuut op de kinderleeftijd hebben mutatie in *TOR1A* gen (=DYT1); deze ziekte erft autosomaal dominant over (cave incomplete penetrantie in 30-40%!!). De aandoening is langzaam progressief met een variabele prognose. Beeldvorming toont geen afwijkingen.

DYT2: gemiddelde beginleeftijd is 15 jaar, kliniek gelijkend op DYT 1. Dystonie is gegeneraliseerd of segmentaal. Autosomaal recessief, geen gendefect aangetoond.

DYT4: kliniek vaak met “whispering dysphonia”. Autosomaal dominant, nog geen gendefect aangetoond.

DYT6: begint op kinderleeftijd of adolescentie. Betrokkenheid van voornamelijk craniale delen (spasmodische dysphonie, oromandibulaire dystonie), cervicaal (torticollis) en bovenste extremiteiten. Wordt veroorzaakt door mutatie in *THAP1*, autosomaal dominant met verminderde penetrantie (60%).

Paroxysmale dystonieën/choreoathetose

- Paroxysmale kinesigene dyskinesien (PKD)

De aanvallen duren een paar seconden tot 5 minuten en de frequentie is soms tot meer dan 100x per dag. Het bestaat uit dystonie, chorea, athetose of een combinatie hiervan. Het is uni- of bilateraal en wordt geïnitieerd door beweging. Soms is de spraak aangedaan, maar het bewustzijn is altijd behouden. Soms wordt een aanval voorafgegaan door sensore aura in het aangedane arm of been. EEG en MRI zijn normaal. De ziekte is meestal autosomaal dominant overervend en in 25% sporadisch. Anti-epileptica (carbamazepine) kunnen de aanvallen voorkomen. De aanvallen worden meestal minder met de leeftijd.

Een onderdeel binnen dit spectrum is het zogenaamde ICCA syndroom: “infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis”. Hierbij treden insulten op in de leeftijd van 3-18 maanden, gevolgd door paroxysmale choreoathetose tijdens kinderleeftijd-adolescentie. De ziekte is autosomaal dominant (locus op chromosoom 16) en heeft een goede reactie op lage dosis carbamazepine.

- Paroxysmale nonkinesigene dyskinesien (PNKD)

Zeldzamer dan kinesigene vorm. Uni of bilateraal en de aanvallen duren enkele minuten tot uren. Deels autosomaal dominant, deels sporadisch. Mutatie aangetoond in *MR-1* gen. Medicatie: clonazepam.

- Paroxysmale hypnogene dyskinesien.

Treedt op tijdens slaap, vaak gepaarde gaande met schreeuw, dystonie en ballisme. Autosomaal dominante nachtelijke frontaal kwab epilepsie? EEG kan normaal zijn. Medicatie: carbamazepine.

- Paroxysmale inspanning geïnduceerde dyskinesien
Uitgelokt door fysieke inspanning. Geassocieerd met GLUT1 deficiëntie syndroom.
- Benign paroxysmal torticollis of infancy (BPT)
Terugkerende episodes van pijnloze latero-retroflexie of torticollis naar beide kanten. Soms gepaard gaande met abnormale oogbewegingen, geprikkeldheid, bleekheid, braken en ataxie. Episodes duren enkele minuten tot enkele dagen. Neurologisch onderzoek tussen aanvallen is normaal. 50% heeft beginleeftijd < 3 maanden. Frequentie 1-2 keer per maand. Verdwijnt spontaan < 5^e jaar. EEG en beeldvorming: normaal. Soms familiair.

Dystonie-plus syndromen

Dystonie met andere (vnl. bewegingsstoornis) symptomen (zoals parkinsonisme of myoclonus):

- Doparesponsieve dystonie (DRD)
DYT 5 (= Segawa syndroom): Beginleeftijd 5-6 jaar. Symptomen nemen toe over de dag en verminderen na rust. Begint vaak aan een voet (dystone equinovarus houding) en generaliseert in de volgende 10-15 jaar. Vaak gepaard gaande met hypokinetisch rigide syndroom. Bij neurologisch onderzoek worden vaak levendige reflexen aan de benen gevonden, en zogenaamde “striatal toes” (dystone dorsaal extensie van de tenen hetgeen doet denken aan een pathologische voetzoolreflex) Hierdoor kunnen patienten worden gediagnosticeerd als cerebrale parese. MRI is normaal. SPECT: presynaptisch normaal, postsynaptisch normaal of verhoogde receptorbinding. De ziekte is autosomaal dominant en toont mutatie in *GCH1* gen.

Tyrosine hydroxylase (TH) deficiëntie, Sepiapterin reductase (SR) deficiëntie: Begint meestal in de eerste levensmaanden en betaamt uit hypokinetisch rigide syndroom, dystonie, hypomimiek, tremor, hypotonie met levendige reflexen, abnormale oogbewegingen, ptosis, autonome dysfunctie. Vaal oculogire crisis. Er is vaak een grote fenotypische spreiding variërend van dopa responsieve dystonie tot progressieve infantiele encephalopathie. Beiden zijn autosomaal recessief. SR toont mutatie in *SPR* gen en bij TH wordt mutatie gevonden in *TH* gen.

Een andere aandoening die valt onder de groep van dopamine synthese defecten is aromatic acid decarboxylase (AADC) deficiëntie, welke echter geen respons op levodopa laat zien.

Beeldvorming is meestal normaal (NB patiënten met TH en AADC deficiëntie kunnen in een minderheid van de gevallen specifieke afwijkingen op de MRI vertonen (atrofie, witte stof afwijkingen en/of toegenomen liquor ruimten).

Liquor onderzoek kan de diagnose ondersteunen:

| | BP /BH4 | NP | HVA | 5-HIAA |
|------|---------|----|-----|--------|
| DYT5 | ↓ | ↓ | = | =/↓ |
| TH | = | = | ↓ | = |
| SR | =/↑ | ↑ | ↓↓ | ↓↓ |
| AADC | = | = | ↓ | ↓ |

BH4, tetrahydrobiopterin; BP, biopterin; NP, neopterin; HVA, homovanillic acid; 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid,

- Rapid onset dystonia parkinsonism (DYT 12)
Beginleeftijd 4-55 jaar. Ontwikkelt zich binnen minuten tot dagen. Trigger: koorts, inspanning, excessief alcohol gebruik, stress. Vaak stabilisatie na 1 maand. MRI en SPECT normaal. Mutatie in *ATP1A3* gen.
- DYT16
Beginleeftijd adolescentie. Vaak prominente bulbair betrokkenheid. Soms combinatie met (niet-progressief) parkinsonisme. Autosomaal recessief, mutatie in *PRKRA* gen (nog niet in Nederland beschreven).
- Myoclonus-Dystonie (DYT11 en DYT 15)
Gemiddelde beginleeftijd is 6 jaar. Kliniek: myoclonien, getriggerd door complexe bewegingen. Dystonie (vaak torticollis of “writers’ cramp”). Psychiatrische co-morbiditeit (paniekaanvallen, persoonlijkheids stoornissen). Goede respons op alcohol.
MRI: normaal. Mutatie in *SGCE* gen (=DYT11). Maternale imprinting (inactivatie allel van moeder). Tweede locus op chromosoom 18, nog geen gen defect (=DYT15).
- Juveniel parkinsonisme
Beginleeftijd meestal < 20°. Kliniek: parkinsonisme, dystonie, hyperreflexie. Goede reactie op levodopa. Vroeg optreden van levodopa geïnduceerde dyskinesien. Indien onderscheid met DRD lastig is kan een FP-CIT-SPECT gemaakt worden. Deze laat een verlaagde opname zien bij juveniele Parkinson in tegenstelling tot DRD waarbij de SPECT normaal is. Mutaties *PINK1* en *Parkin* (autosomaal recessief)

Secundaire dystonie

Cerebrale parese (CP)

“Klinisch syndroom gekenmerkt door een persisterende houdings- of bewegingsstoornis ten gevolge van een niet-progressief pathologisch proces dat de hersenen tijdens hun ontwikkeling (voor de eerste verjaardag) heeft beschadigd. De houdings- of bewegingsstoornis moet beperkingen in activiteiten tot gevolg hebben. De aandoening gaat vaak gepaard met stoornissen in sensoriek, cognitie, communicatie, perceptie en/of gedrag.”
Oorzaken voor CP: prematuriteit, hypoxisch-ischemische encephalopathie, infarct, intra-uterine infecties, placenta pathologie. Het dyskinetische type komt voor bij 0.15 per 1000 levendgeborenen (3-15% van alle patienten met CP). 70% van de kinderen met dyskinetische CP is a term geboren, MRI kan afwijkend (corticale afwijkingen, laesies basale ganglia, periventriculaire witte stof afwijkingen) of normaal zijn.

Trauma

Ongeval, near drowning.

Toxisch

- Manganese (symmetrische hyperintensiteit op T1 in globus pallidus.)
- Cyanide (vaak door rookinalatie, lab: cyanide, MRI: afwijkingen basale ganglia)
- Carbon monoxide

Infectieus

- Virale encephalitis (Japanese encephalitis, influenza A, CMV)
- TBC meningitis
- Cerebrale malaria
- HIV

- Subacute sclerosing leukoencephalopathie (ontstaat meestal 6 jaar na mazelen infectie). Het klinisch beeld heeft 4 stadia van persoonlijkheidsveranderingen tot aan vegetatieve toestand. CSF toont mazelen antigeen. EEG: periodieke complexen. MRI (in Nederland voor het laatst gezien begin jaren 80, niet meer na de invoering van mazelenvaccinatie)
- Anti-NMDA receptor antistoffen encephalitis

Metabool/ neurodegeneratief:

- Wilson
Kliniek: rigiditeit, tremor, cognitieve en gedragsveranderingen, Kayser-Fleischer ring, soms dystonie (vaak na 8-10^e jaar). Soms klinische presentatie met leverziekte alvorens neurologische symptomen optreden. Lab: verlaagd ceruloplasmine en koper, verhoogd nonceruloplasmine koper, trombocytopenie, neutropenie. Urine: verhoogd koper. Leverbiopt: verhoogd koper. MRI: hypointense T1, hyperintense T2 afwijkingen in n. caudatus, n. lenticularis, thalami, n. dentatus. Soms atrofie. Autosomaal recessief, mutatie in *ATP7B*-gen.
- Glutaric aciduria type 1:
Beginleeftijd meestal 1-3 jaar. Kliniek: progressieve dystonie. Episodes van onverklaarde hoge koorts en keto-acidose, soms geluxeed door trauma. Autosomaal recessieve aandoening, deficiëntie van glutaryl CoA dehydrogenase. MRI: onderontwikkeling van de temporaal kwabben, “bat-wings” dilatatie van fissura van Sylvian, laesies van lentinucleaire nuclei. Bilateraal necrose n. caudatus en putamen. Lab: lactaat verhoogd. Urine: glutaarzuur verhoogd. Enzym assay in fibroblasten.
- 3-methylglutaconacidemie
Beginleeftijd rond 6 maanden. Progressieve encephalopathie met choreoathetose, spastische paraplegie, dementie, opticus atrofie. Urine: verhoogde 3-methylglutaconaat en 3-methylglutaraat
- Pelizaeus-Merzbacher disease
Kliniek: nystagmus, intermitterend schudden van het hoofd, stridor, chorea, dystonie, ataxie. Indien de ziekte begint aan het eind van eerste maand of later heeft het een langzamer ziektebeloop. MRI: diffuse demyelinisatie. X-gebonden leukodystrofie veroorzaakt door mutatie in proteolipid protein (*PLP*) gen.
- Leigh disease
Beginleeftijd 3-12 maanden. Kliniek: Ataxie, opticus atrofie, psychomotore retardatie, ontwikkelingsachterstand, dystonie, parkinsonisme, tremor, chorea, athetose. Lactaat verhoogd in bloed en CSF. MRI: symmetrische necrosis basale ganglia en hersenstam. Spierbiopt. Mutaties in mt DNA.
- Ataxia Telangiectasia
Begint in het eerste levensjaar. Kliniek: ataxie, oculocutane telangiëctasieën, dysarthrie, nystagmus, dystonie, athetose, myoclonus. Frequentie bovenste luchtweginfecties. Lab: verhoogd alpha-foetoproteïne, verhoogd carcino-embryonic antigen, verlaagde immunoglobuline levels, m.n. IgA. Mutatie in het *ATM* gen.
- Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN; Hallervorden-Spatz)
Beginleeftijd 2-15 jaar. Kliniek: ontwikkelingsachterstand, dystonie, parkinsonisme, dementie, retinitis pigmentosa. MRI: hypo-intense T2 afwijkingen in globus pallidus bdz (ijzer accumulatie) “tiger-eye sign”. Mutatie in *PANK2* gen. Autosomaal recessief.
- Choreo-acanthocytose (neuroacanthocytose; Bassen-Kornzweig)
Beginleeftijd 8-60 jaar. Langzaam progressief. Kliniek: meestal chorea. Oropharyngeale dyskinesieën, dystone spasmen, akinesie, rigiditeit, vocalisatie, tics. Een derde heeft

insulten. Cognitieve en gedragstoornissen. Lab: acanthocyten in bloeduitstrijk, α -betalipoproteïnemie.

- Infantiele bilaterale striatale necrose
Groep genetische aandoeningen die pathologisch gekenmerkt worden door bilaterale symmetrische degeneratie van striatum en variable degeneratie van globus pallidus. Vaak geassocieerd met een mitochondriële aandoening zoals Leigh en Leber.
- GLUT1 deficiëntie syndroom
Het klassieke GLUT1 type bestaat uit encephalopathie met insulten, complexe bewegingsstoornissen, ontwikkelingsachterstand en microcephalie. Mildere subtypes omvatten o.a. paroxysmale inspannings geïnduceerde dyskinesieën (zie ook onder dystonie-plus syndromen). Epilepsie en bewegingsstoornissen (waaronder ataxie, choreoathetosis en dystonie) kunnen gezamenlijk of apart van elkaar voorkomen. CSF: verlaagd glucose. DNA: mutatie *SLC2A1* gen
- Lesch-Nyhan
Kliniek: vertraging in motorische ontwikkeling tussen 3-6 maanden. Tussen 12-18 mnd: onwillekeurige bewegingen. Later automutilatie en mentale retardatie. Verhoogde urinezuur in urine. DNA: mutatie in hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase (*HPRT*) gen, X-gebonden aandoening.
- Neuronale ceroidlipofuscinose
4 typen: infantiel (Santavuori-Haltia), laat-infantiel (Jansky-Bielschowsky), juveniel (Batten disease, Spielmeyer-Vogt), volwassen (Kuf's disease). Kliniek: progressieve mentale regressie, insulten, blindheid, ataxie, dystonie, pyramidale en extrapyramidale symptomen. Groep aandoeningen met intra-lysosomale aggregatie van ceroid en lipofuscine. Autosomaal recessief. Diagnostiek: lysosomale enzymen, MRI (atrofie), huid of spierbiopt, DNA diagnostiek.
- GM1 Gangliosidosis
Infantiele (0-6mnd), laat-infantiele (7mnd-3jr) en adulte variant (onset > 3^e jaar). Kliniek: cherry-red macula, corneal clouding, hepatosplenomegalie, skeletafwijkingen, psychomotore retardatie. Extrapiramidale afwijkingen met name bij adulte variant. Deficiëntie in beta-galactosidase enzym.
- Niemann-Pick Type C dystonia
Kliniek: hepatosplenomegalie, verticale supranucleaire blikparese, icterus, dystonie, ataxie, insulten. Klinisch en genetisch heterogeen. Diagnostiek: Filipinetest (aantonen van cholesterolstapeling in fibroblasten).
- Homocysteinurie
Ophthalmologische en neuropsychiatrische manifestaties. Dystonie, chorea, tremor en parkinsonisme zijn beschreven. Autosomaal recessief. Deficiëntie in cystathionine-b-synthase.

Overig familiair

- Huntington
Prevalentie 3-7 per 100.000. Indien op kinderleeftijd begint is de beginleeftijd 5-12 jaar. De ziekte begint in 6-12% van de gevallen < 20 jaar. Kliniek: traagheid, loopstoornis, maskergelaat, dysarthrie, dysphagie, tremor, chorea, insulten, progressieve dementie. MRI: atrofie n. caudatus en putamen beiderzijds. Mutatie: *huntingtin* (4q16.3), CAG repeat, autosomaal dominant.
- SCA3 (Machado-Joseph disease)
Kliniek: oftalmoplegie, pyramidale en extrapyramidale verschijnselen, polyneuropathie, dementie, dysfagie en opticusatrofie. MRI: milde atrofie van cerebellum en hersenstam. DNA diagnostiek.

- Dentorubro-pallidoluysian atrophy (DRPLA)
Kliniek: ataxie, myoclonus, chorea, rigiditeit. Mutatie in *DRPLA*-gen, autosomaal dominant.

Overig

- Hypoparathyreoidie (beeldvorming: calcificatie globus pallidus; Lab: parathormoon)
- Vasculair (o.a. Moyamoya, caverneus hemangioom)
- “Transient dystonia”: begint < 1e jaar (meestal < 5 maanden). Vaak is 1 arm of been aangedaan en verdwijnt de dystonie bij doelgerichte bewegingen. De dystonie verdwijnt vanzelf rond 1^e verjaardag. Er is geen oorzaak bekend, wel vaak familiair. Het overige neurologisch onderzoek is normaal
- Torticollis op de kinderleeftijd heeft een uitgebreide differentiaal diagnose, o.a.: atlanto-axiale subluxatie, retropharyngeaal abces, Sandifer syndroom (gastro-oesofageale reflux), tumoren in fossa posterior, nervus trochlearis parese, congenitale musculaire torticollis.
- Denk bij een afwijkende stand van een ledemaat ook aan spasticiteit of aandoeningen van het bewegingsapparaat. Bij een afwijkende stand van de romp moet ook gedacht worden aan scoliose of het “stiff-person-syndrome”.
- Psychogeen
De frequentie van een psychogene oorzaak voor bewegingsstoornissen bij kinderen ligt rond de 3%. Het is zeldzaam bij kinderen < 10 jaar, meer meisjes dan jongens zijn aangedaan. Dystonie is de meest voorkomende vorm (47%) gevolgd door tremor (40%) en loopstoornissen (13%). De onderliggende psychiatrische diagnose is bij 80% conversie en 10-20% somatisatie. De kliniek is vergelijkbaar als bij volwassenen: het begin is abrupt, wordt vaak uitgelokt door kleine verwondingen of stressvolle gebeurtenissen. De dystonie is vaak gefixeerd en gaat gepaard met pijn. De dominante zijde is vaak aangedaan en een combinatie met een organische oorzaak is zeldzaam (i.t.t. volwassenen). Behandeling bestaat uit cognitieve gedragstherapie in een multidisciplinair team. Kinderen met een korte duur (< 1 maand) hebben een goede prognose.

Literatuur:

1. Wolters, Van Laar, Berendse. Parkinsonism & Related Disorders.
2. Willemsen, M et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 2010; 133, 1810-1822
3. Asmus, F. et al. Dystonia-plus syndromes. *Eur J of neurology* 2010 17 (suppl): 37-45
4. Schneider, S. et al. Secondary dystonia-clinical clues and syndromic associations. *Eur J of Neurol* 17 (suppl); 52-57
5. Schmidt, A. The role of genes in causing dystonia. *Eur. J Neurol* 2010 17 Suppl 65-70
6. Fernandez-Alvarez, E. Dystonia. The paediatric perspective. *Eur J Neurol* 2010 suppl 46-51
7. Schwingenschuh et al. Psychogenic Movement Disorders in Children: A Report of 15 Cases and a Review of the Literature. *Mov disorders* 2008;23: 1882–1888
8. Himmelmann K. Dyskinetic cerebral palsy in Europe: trends in prevalence and severity. *Arch Dis Child* 2009;94:921–926.
9. Brun et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010.
10. Uc and Rodnitzky. Childhood Dystonia. *Seminars in Pediatric Neurology*, Vol 10, No 1 (March), 2003: pp 52-61

11. Uc and Rodnitzky. Juvenile Parkinsonism. *Seminars in Pediatric Neurology*, Vol 10, No 1 (March), 2003: pp 62-67
12. Berger-Plantinga, M.A.J. Tijssen, N.G. Abeling en J.D. Speelman. De klinische benadering van doparesponsieve dystonie. *TvNN* 2008 vol. 109
13. Rodnitzky. Drug-Induced Movement Disorders in Children. *Seminars in Pediatric Neurology*, Vol 10, No 1 (March), 2003: pp 80-87
14. Terence D. Sanger. Pediatric movement disorders. *Current Opinion in Neurology* 2003, 16:529–535
15. Friedman, J et al. Sepiapterin Reductase Deficiency: A Treatable Mimic of Cerebral Palsy. *Ann neurol*, april 2012.
16. Bertram, K. L. and Williams, D. R. Diagnosis of dystonic syndromes—a new eight-question approach. *Nat. Rev. Neurol.* 2012 8, 275–283.

Behandeling dystonie bij kinderen

Medicamenteuze behandeling

1) Levodopa

Levodopa is het middel van eerste keuze aangezien het ook een diagnostische clue kan zijn wanneer er nog geen oorzaak bekend is. Doparesponsieve dystonie reageert over het algemeen goed op lage doses levodopa, waarvan het effect vaak jaren aanhoudt. Levodopa is ook vaak effectief bij juveniel parkinsonisme.

Bij patiënten met primaire en secundaire dystonie is de reactie op levodopa daarentegen vaak teleurstellend.

Dosering:

Neonaten: Levodopa: 1-3 mg/kg/dag in 3-6 doses; Carbidopa: 10-20% van L-dopa.

1 mnd-1 à 2 jaar: Levodopa: 4-7 mg/kg/dag in 3-6 doses; Carbidopa: 10-20% van L-dopa .

> 1 à 2 jaar: Levodopa: 8-15 mg/kg/dag in 3-6 doses; Carbidopa: 10-20% van L-dopa

2) Trihexiphenidyl

Trihexiphenidyl is effectief bij kinderen die niet op levodopa reageren. Tussen 1/3 en 2/3 van de kinderen met dystonie reageert positief, ongeacht de oorzaak van de dystonie. De effectiviteit is hoger in jongere kinderen en wanneer er snel na de diagnose wordt gestart. Het werkt over het algemeen beter op de spraak en bovenste extremiteiten. Het effect kan het beste gemeten worden bij een dosis van 0.3 mg/kg gedurende 3 maanden. Verhoging dient voorzichtig te gebeuren (bijwerkingen met name cognitief en antimuscarinerg). Er bestaat geen specifieke target doses en hoge doseringen (>50 mg) kunnen nodig zijn.

Dosering: start 0.03-0.06 mg/kg/dag; ophogen 0.03-0.05 mg/kg/week tot target dosis 0.05-0.7 mg/kg/dag in 2-3 doses.

3) Baclofen

Wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van Baclofen bij dystonie is schaars. In een studie gaf het een verbetering van het lopen en van de dystonie van de onderste extremiteiten bij kinderen met primaire dystonie. Echter, het verslechtert vaak de bestaande axiale hypotonie bij kinderen met secundaire dystonie. Intrathecale baclofen kan overwogen worden bij patiënten met ernstige gegeneraliseerde (vaak secundaire) dystonie, met gelijktijdig spasticiteit.

Dosering Baclofen:

1 mnd-18jr: Start 0,3 mg/kg/dag in 4 doses. Stapsgewijs (per stap 0,3 mg/kg/dag) ophogen tot onderhoud 0,75-2 mg/kg/dag in 4 doses (max 70 mg/dag)

4) Tetrabenazine.

Wordt voornamelijk gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Huntington. Nog weinig toegepast bij dystonie bij kinderen.

Expert opinion uit de literatuur: lijkt meer effectief bij mobiele dystonie dan bij gefixeerde dystonie. Terughoudendheid geboden bij patiënten met mixed dystonie-parkinsonisme syndromen.

Dosering: start 0.5 mg/kg/dag; ophogen met 0.5 mg/kg per week tot 4-5 mg/kg/dag in 2 doses (max. 150-200 mg/dag)

- 5) Benzodiazepines (met name diazepam en clonazepam) worden vaak gebruikt bij kinderen met dystonie en dan met name bij patienten met symptomatische dystonie en spasticiteit.

Dosering Clonazepam

<2 jr: Start 0,1 mg/kg/dag in 3-4 doses. Onderhoud: 0,3-0,5 mg/kg/dag in 3-4 doses.

2jr-10jr: 0,05 mg/kg/dag in 3-4 doses. Onderhoud 0,2-0,4 mg/kg/dag in 3-4 doses.

10jr-18jr: Start 0,5 mg/dag in 3-4 doses. Onderhoud 0,1-0,2 mg/kg/dag in 3-4 doses.

Maximum dosis: 10 mg/dag. Startdosering stapsgewijs verhogen met max 0,5 mg in 3 dagen.

Overige behandeling:

- Botuline toxine: effectief bij focale dystonie en wordt ook toegepast bij die lichaamsdelen die bij gegeneraliseerde dystonie de meeste klachten geven.
- Deep brain stimulatie (DBS)
DBS van globus pallidus interna. Indicatie: bij primair gegeneraliseerde dystonie die niet op orale medicatie of botuline toxine reageert. De verbetering in motor score bij kinderen met primaire gegeneraliseerde dystonie varieert van 65% tot 80-90%.
Kenmerken die geassocieerd zijn met een beter uiktomst zijn: mobiele dystonie, DYT1, grotere rechtzijdige volume van de globus pallidus, kortere ziekte duur, een lagere score van de ernst van de dystonie, en de afwezigheid van skelet deformiteiten. Het maximale effect wordt meestal bereikt na 3-6 maanden en kan jaren aanblijven. Er zijn ook kleine series beschreven waarbij het effectief bleek bij secundaire dystonie.

Specifieke behandeling:

- Bij bekende metabole oorzaak (zoals bijv. Wilson) vindt specifieke therapie plaats.
- Bij Paroxysmale kinesigene (PKD) en hypnogene dystonie is carbamazepine effectief en bij Paroxysmale nonkinesigene dystonie (PKND) clonazepam.
- Bij medicamenteus geïnduceerde dystonie kan akineton gegeven worden (dosering 3-18 jaar: 2,5-5 mg/dosis in 1 dosis).
- Bij het maligne neurolepticasyndroom dient direct het medicijn gestaakt te worden. Er bestaat geen standaard protocol en vaak zijn ondersteunende maatregelen nodig.
Lorazepam i.v.: 1mnd-18jr: 0,05 mg/kg bolus. Maximum dosis: 1 mg/dosis.
Dantroleen i.v.: 1mnd-18jr: 1mg/kg/dosis, z.n. herhalen tot een cumulatieve dosis van 10 mg/kg.
- Dystone storm (status dystonicus) kan voorkomen bij zowel primaire als secundaire dystonie. Het is een levensbedreigende aandoening. Monitoring renale en respiratoire functies, rhabdomyolise, CK.
Behandeling: intravenous amitriptyline kan de pijnlijke spierkrampen verlichten. Een combinatie van tetrabenazine, trihexyphenidyl, en pimozide is beschreven effectief te zijn in een aantal patienten. Vaak vindt sedatie met midazolam plaats. Indien niet effectief barbituraten. Eventueel intrathecale baclofen. Indien refractair: DBS van globus pallidus interna. Evt. Bilateral pallidotomie.

Literatuur

1. www.kinderformularium.nl
2. Roubertie, A et al. Treatment for dystonia in childhood. *Eur J Neurol.* Jan 2012.
3. Neujut et al. Neuroleptic Malignant Syndrome in Children and Adolescents on Atypical Antipsychotic Medication: A Review. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* Volume 19, Number 4, 2009
4. Burke, Fahn. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dose trihexyphenidyl. *Neurology* 1986; 36: 160-4
5. Christopher Kenney and Joseph Jankovic. Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 6(1), (2006)
6. Albanese et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 433–444
7. Rootselaar et al. The paroxysmal dyskinesias. *Pract Neurol* 2009; 9: 102–109
8. Lyon, G. *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children*, 1996.
9. Terence D. Sanger. Pediatric movement disorders. *Current Opinion in Neurology* 2003, 16:529–535