

Generalizált dystoniák

Klivényi Péter
SZTE Neurológiai Klinika

Mi a dystonia?

- Akaratlan, abnormális tartós izomösszehúzódás, amely kóros ízületi helyzetet eredményez
- kezdetben gyakran csak akciók
- agonista és antagnosta csoportot egyszerre érinti

Dystonia okai

- Pathológiai eltérés nincs (MRI, postmortem)
- basalis ganglionok kóros aktiválódása
- neurotranszmitter egyensúly felborulása
- Kóros eltérések mutathatók ki: STN (NA, 5HT), GP (5HT), STR (DA)
- tüzelési mintázat változik meg (lassabb is)

Dystonia differenciáldiagnosztikája

- Primary dystonia
 - Generalized (ITD)
 - Focal
 - Segmental
 - Idiopathic paroxysmal dystonias (kinesigenic, nonkinesigenic)
- Secondary dystonia
 - Metabolic defect known (Wilson's, GM1 gangliosidosis, Lesch-Nyhan, homocystinuria, Hartnup's, etc.)
 - Metabolic defect unknown (PKAN, Leigh disease, ceroid lipofuscinosis)
 - Degenerative (PD, PSP, CBGD, Huntington's, OPCA)
 - Nondegenerative (Perinatal anoxia/Kern icterus, head trauma, infarction/hemorrhage, tumor, AVM, encephalitis, toxins (Mn), drugs (neuroleptics, DA))
 - Psychogenic

Csoportosítása

- Életkor: gyermekkori, fiatalkori, felnőttkori
- Megjelenés helye szerint: fokális, segmentális, hemidystonia, generalizált
- Etiológia: Primer-szekunder
- Genetikai csoportosítás: gén alapján

Gyermekkori

- Általában AV-on kezdődik és onnan terjed felfelé
- súlyos tünetek
- Idiopathiás torsios dystonia
- Levodopa responsiv dystonia (Segawa kór)

Felnőttkori forma

- FV-on, nyakon kezdődik
- általában kiindulási testtájékon marad, nem terjedt tovább
- súlyossága változó

Dystoniák genetikája

Név	Gén	Protein	Jellemző	Öröklődés/ penetrancia
Dystonia 1 (ITD)	DYT1 (9 ksz)	Torsin A	Korai kezdetű	AD (30%)
Dystonia 2 (?)	DYT2	?		AR
Dystonia 3 (Lubag)	DYT3 (X ksz)	?	parkinsonismus	XR (csak Fülöp szig.)
Dystonia 4	DYT4	?	dysphonia/ torticollis	AD (100%)
Dystonia 5 (DRD; Sagawa)	GCH1/DYT5 (14 ksz)	?	Diurnális fluktuáció	AD (incomlett)
Dystonia 6	DYT 6 (8 ksz)	?	Craniocervicalis	AD (inkomplett)
Dystonia 7	DYT7 (18 ksz)	?	dysphonia/ torticollis	AD (inkomplett)
Dystonia 8 (PNKD, PDC)	PNKD/DYT 8 (2 ksz)	?	Fiatalkori	AD (inkomplett)
Dystonia 9	CSE/DYT9 (1 ksz)	?	Choreoatethosis/ spasticitás/ataxia	AD (inkomplett)
Dystonia 10 (PKC)	PKC/DYT10 (16 ksz)	?	choreoatethosis	AD (inkomplett)
Dystonia 11	SGCE/DYT11 (7 ksz)	ϵ -sarcoglican	Alkohol rezponzív myoclonus	AD (inkomplett)
Dystonia 12	DYST 12 (19 ksz)	?	Gyors parkinsonismus	AD (inkomplett)
Dystonia 13	DYT 13 (1 ksz)	?	Craniocervicalis	AD (inkomplett)

Idiopathiás torsios dystonia (DYT1)

- Gyermekkori (1-3/100.000)
- lábban kézben jelentkezik, majd tovaterjed
- intellektuálisan épek, nincs más neurológiai eltérés
- variábilis klinikai kép (gyerekkori rosszabb prognózisú, felnőtteknél néha alig látni dystoniát)
- gyakoribb Ashkenazi zsidók közt (5-10x), founder mutáció (~350 évvel ezelőtt Lettország, vagy Belorusszia)

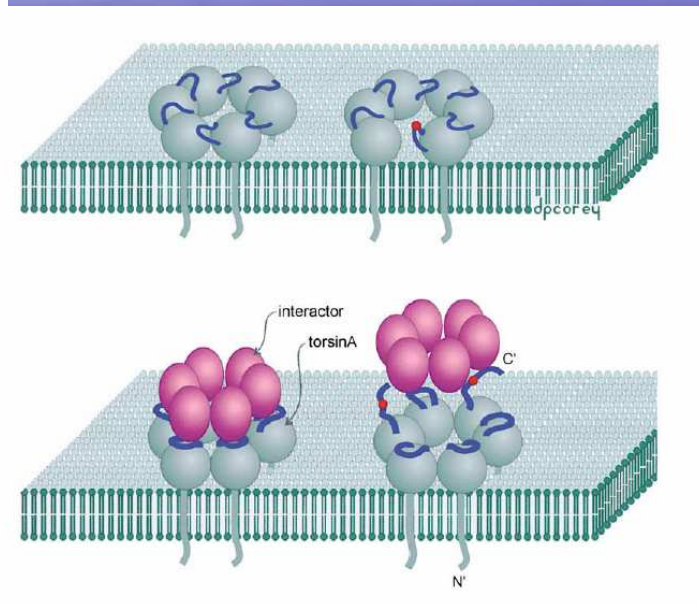
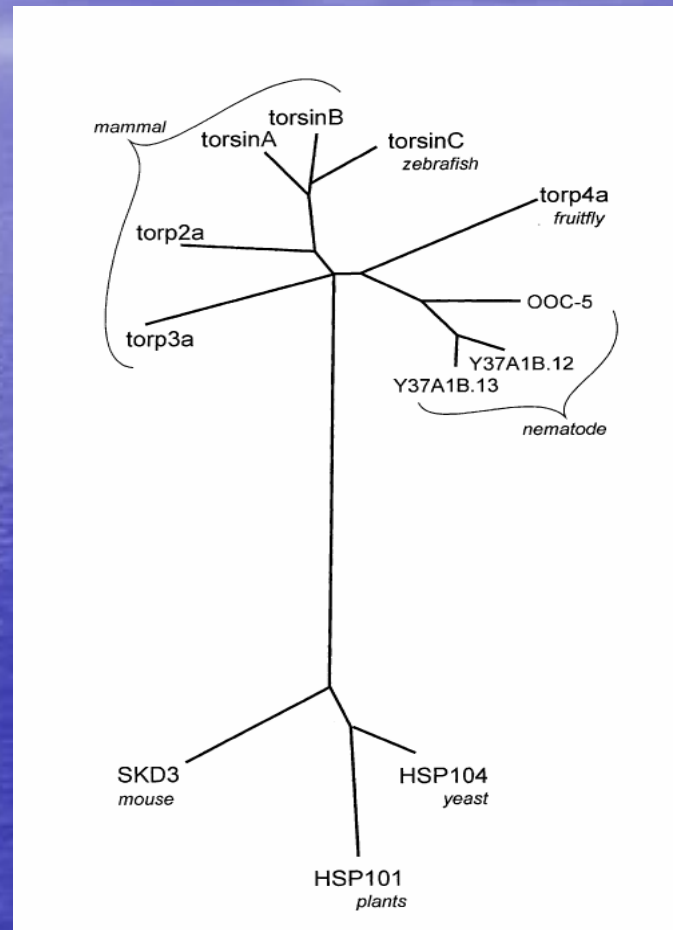
Torsin A

GAG deléció (Gln hiány)

ATPáz családba tartozik konzervatív

kolokalizált a synaptobrevinnel (vesic. membr. protein)

A mutáns forma aggregálódik és gátolja az (ER, valamint a proteosoma rendszert)



Breakfield OA, et al, 2001

Mindenhol expresszálódik, főleg BG, neocortex, cerebellum

Dopa responsive dystonia (DYT5)

- Dystonia, parkinsonismus, diurnális fluktuáció
- 1/1.000.000 (alulbecsült)
- nők 2-4x gyakrabban betegszenek meg
- gyerekkor, ifjúkori kezdet (felnőttkori is van)
- Tünetek széles spektrumon változnak

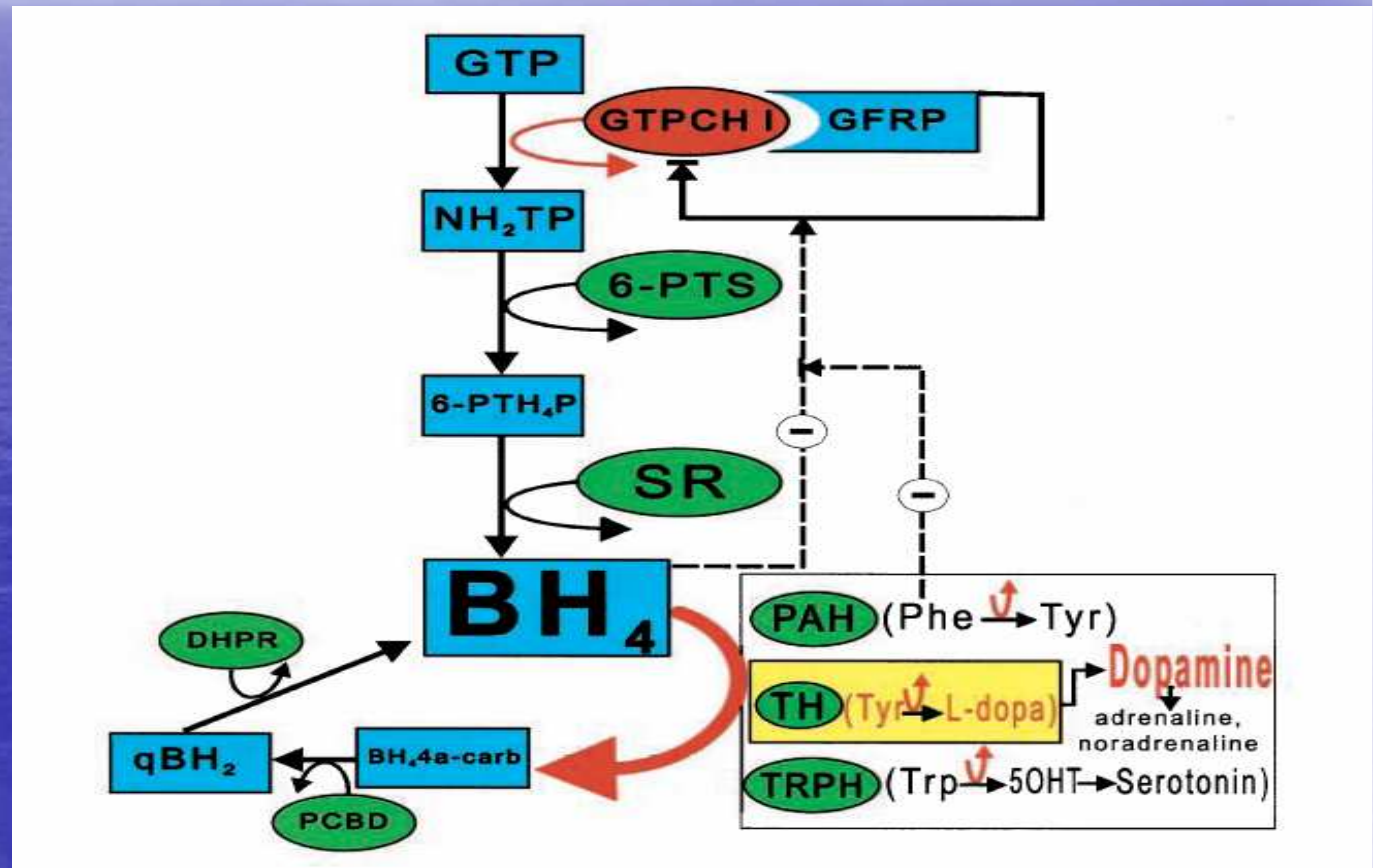
Dopa responsive dystonia (DYT5)

GTP ciklohidroláz
számos
pontmutáció,
deléció

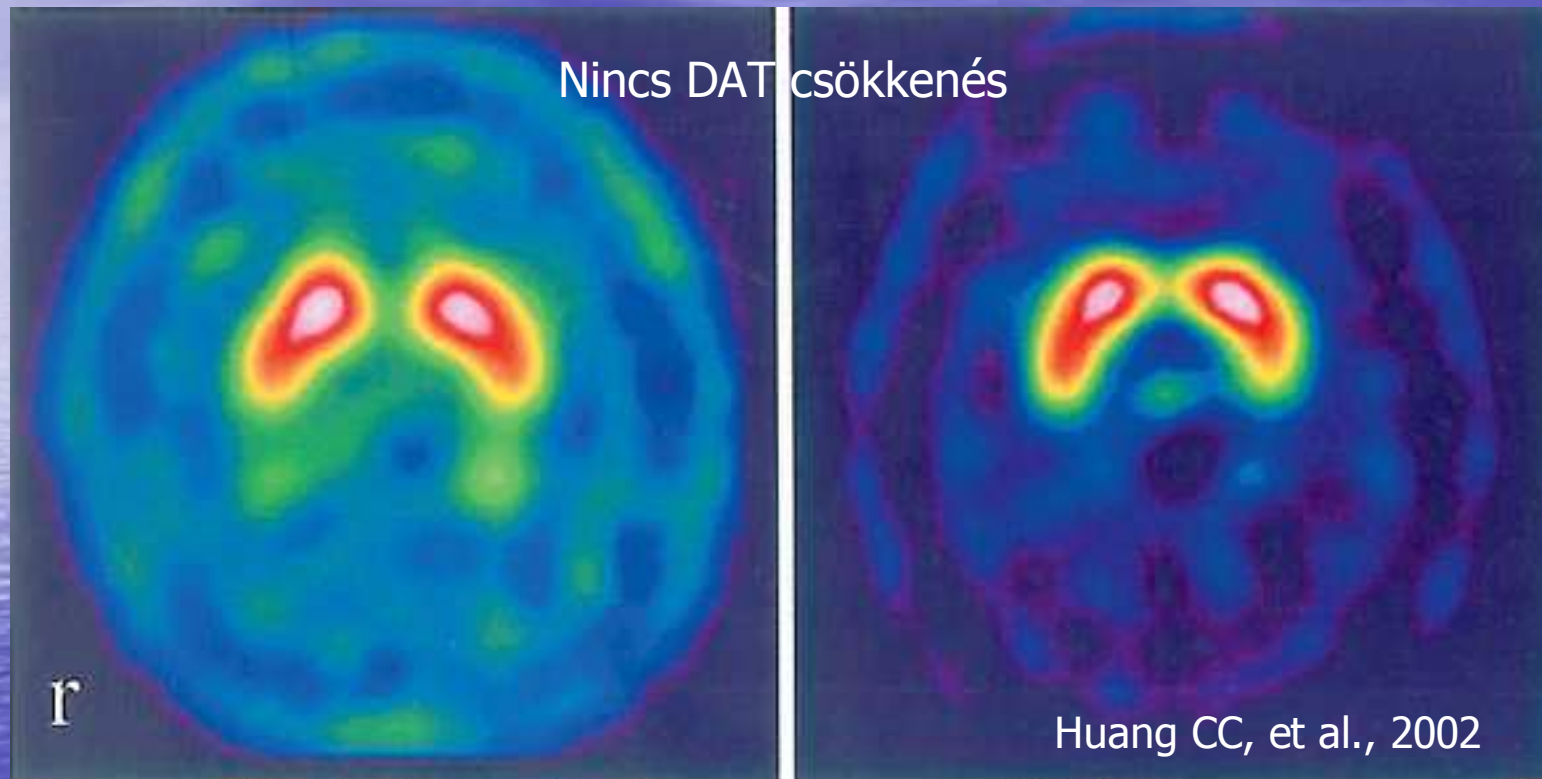
Heterozygota

Homozygota, ill.
compound
heterozygota
állapotok súlyosak
(atípusos PKU)

Számos mutáció
(pontmutáció,
deléció)



DAT SPECT DRD-ban

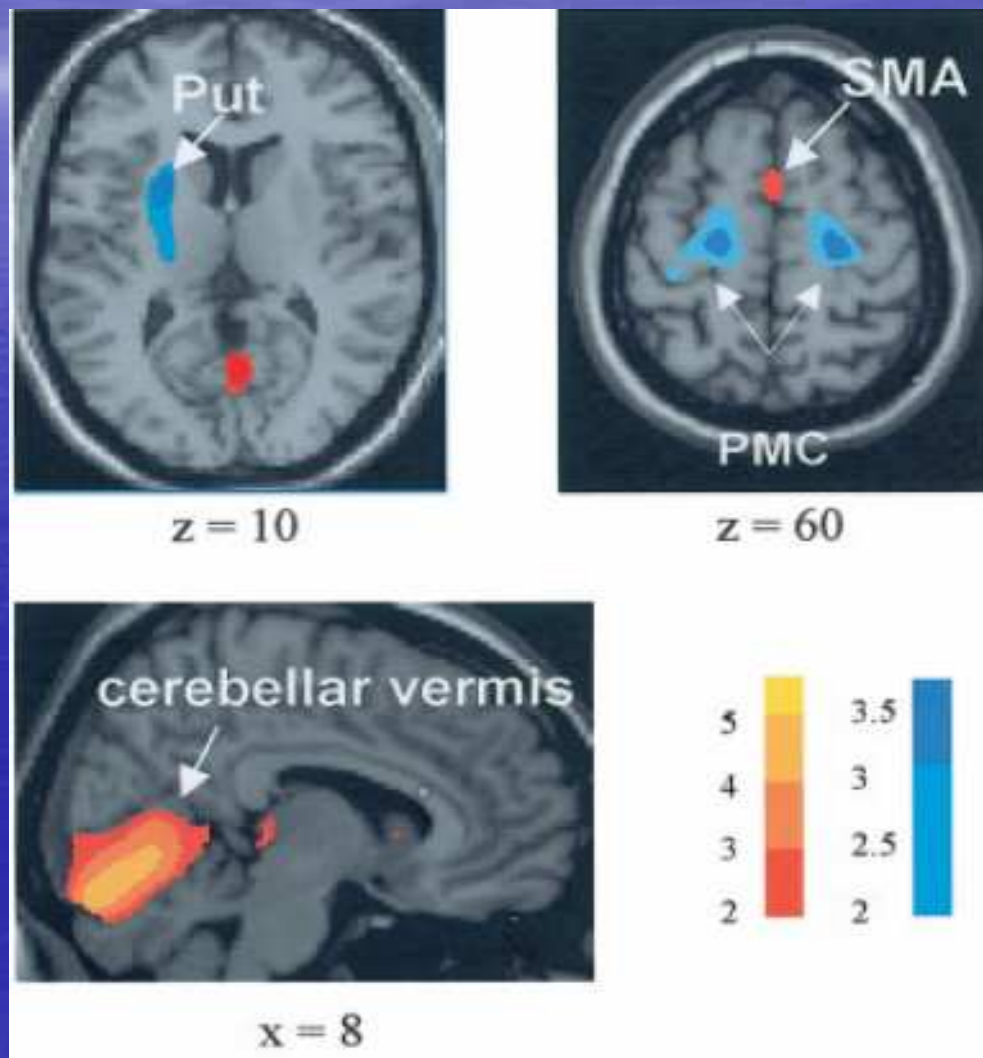


Decreased striatal D2 receptor binding in non-manifesting carriers of the DYT1 dystonia mutation. Asanuma K et al, 2005.

Striatal dopaminergic system in dopa-responsive dystonia: a multi-tracer PET study shows increased D2 receptors (Rinne OJ, 2004)

Metabolikus változások DRD-ban

Csökkent metabolizmus a putamenben, premotoros kéregben, a suplementer motoros areaban, valamint a cerebellaris vermisben



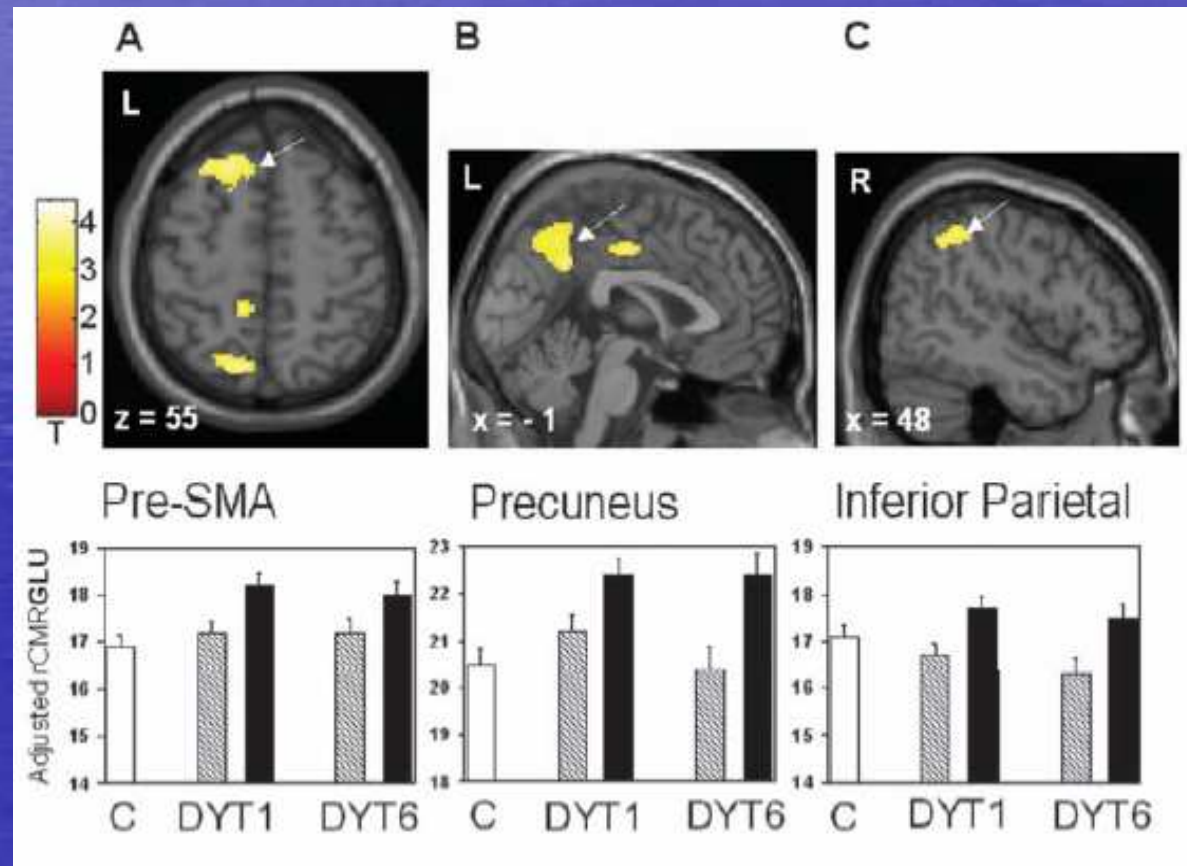
Diagnosztikus lehetőségek DRD-ban

- CSF-ban, fvs-ben csökkent enzimaktivitás, alacsony biopterin, HVA és HIAA szintek.
- Kóros fenilalanin terhelés
- genetikai diagnózis

Metabolikus változások DYT1 és DYT6 mutáció esetén

Anyagcsere fokozódás a prefrontális areában, inferior parietális gyrusban, valamint a precuneus területén

Carbon M, et al. 2004



Kit kell tesztelni?

- Azokat kell szűrni DYT1 mutációra, akiknél 26 év alatt kezdődött a dystonia (lábon kezdődött, majd onnan terjedt tovább) ill. akiknek a családjában korai kezdetű dystonia fordult elő
- Felnőttkori tisztén fokális dystónia esetén DYT7, míg kevert formák esetén DYT6, 13 tesztelése javasolható

Paroxysmális non-kinesigenic dyskinesia (PNKD)

- Rohamokban jelentkező dystonia, chorea, atethosis (5 perc-4 óra) naponta többször is
- alkohol, kávé, fáradtság, éhség, nikotin provokálja
- mozgás nem
- öröklődő (AD, 2 ksz)
- gyerekkori, fiatal felnőttkori

Paroxysmális kinesiogenic choreoathetosis (PKC)

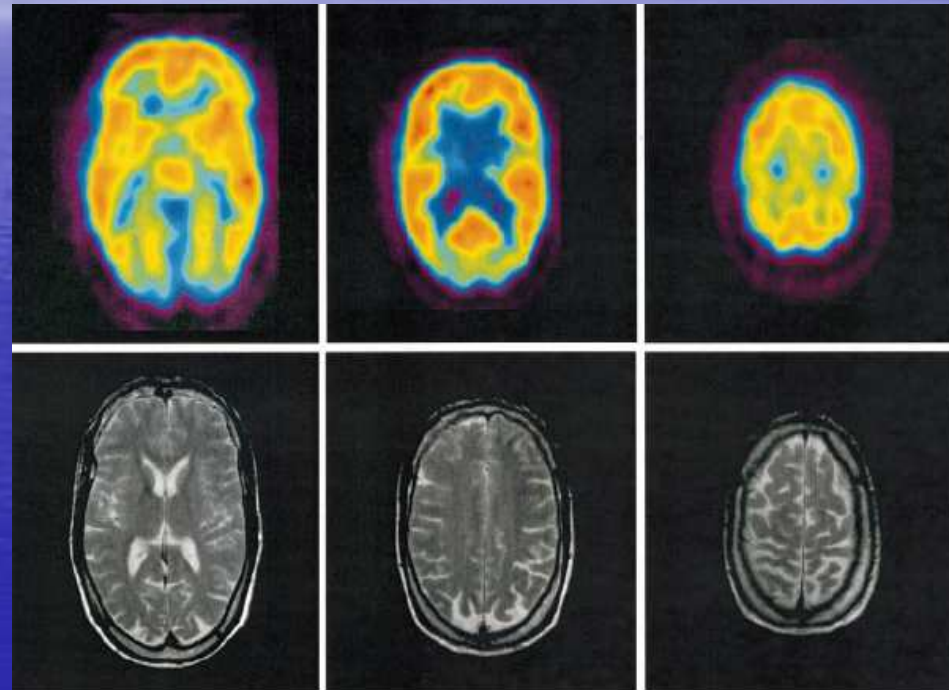
- Sok sporadikus eset (AD, 16 ksz.)
- hirtelen mozdulatok provokálják a rohamokat
- gyerekkori kezdet (6-16)
- percekig tart, de nagyon sokszor jelentkezhethet
- A családjukban gyakrabban fordul elő epilepszia, ill. lázgörcs
- jól reagál antiepilepticumra

Mohr-Tranebjaerg szindróma

X-hez kötött halláscsökkenés, demencia, dystonia, látászavar, neuropathia, gyerekkori, de felnőttkori is

Basalis ganglionok, az occipitális valamint a parietális lebeny hypometabolizmusa

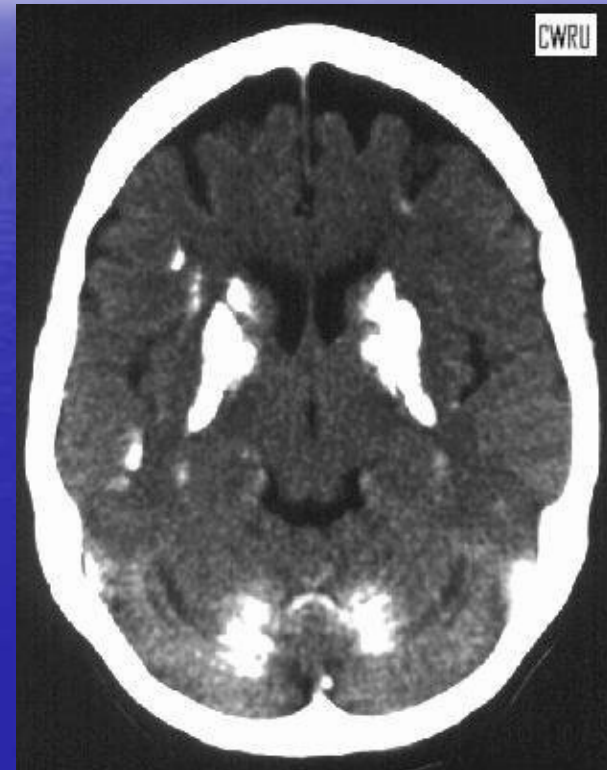
ill. occipitális atrophia
Deafness-dystonia peptide
(DDP1) gene



Binder J, et al, 2003.

Fahr kór (IBGC1)

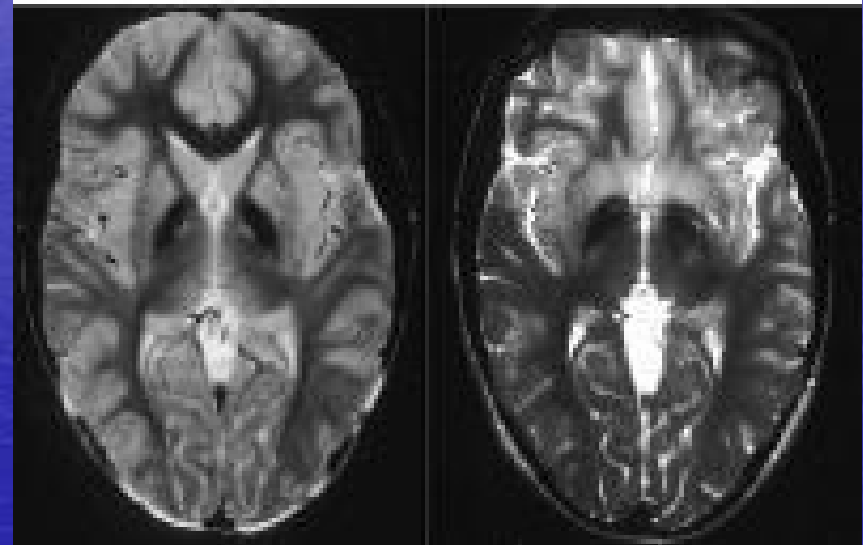
- Dystonia, parkinsonismus, pszichiátriai tünetek
- nincs kimutatható Ca vagy P anyagcserezavar
- 30-60 év között
- AD, 14 ksz.
- CT diagnózis



Pantothenate kináz asszociált neurodegeneráció (PKAN)

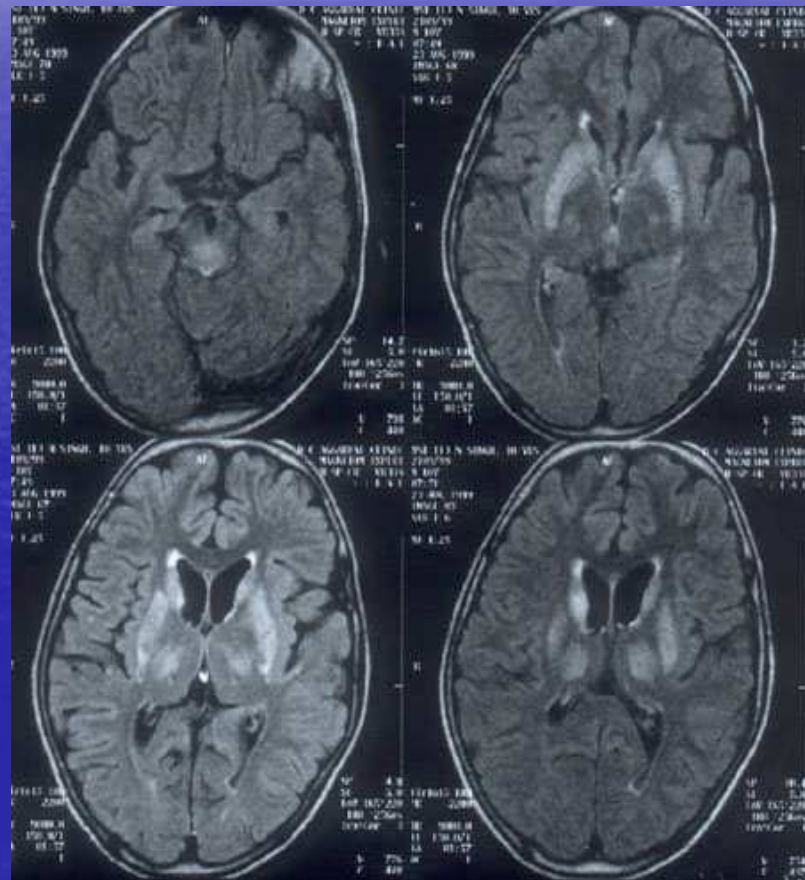
- Pantothenate kináz asszociált neurodegeneráció (PKAN) PANK2 mutációk (deléció, pontmutáció)
- Vas tárolási betegség
- dystonia, extrapyramidalis tünetek, demencia

Hallervorden- Spatz (NBIA1; PANK2)



Wilson kór

- Máj, szem, idegrendszeri érintettség
- Réz anyagcsere betegség
- Általában a caeruloplazmin szint csökkent
- Réz lerakódás
- ATP7B gén (13. ksz. >200 pontmutáció)



Terápiás lehetőségek

- izomrelaxáns
- anxioliticum, antidepressans
- botulinum toxin kezelés
- laesios műtétek, DBS
- denerváció (?)
- gén beültetés
- gén „silenceing” (non sense cDNS)
- HDAC inhibitorok?