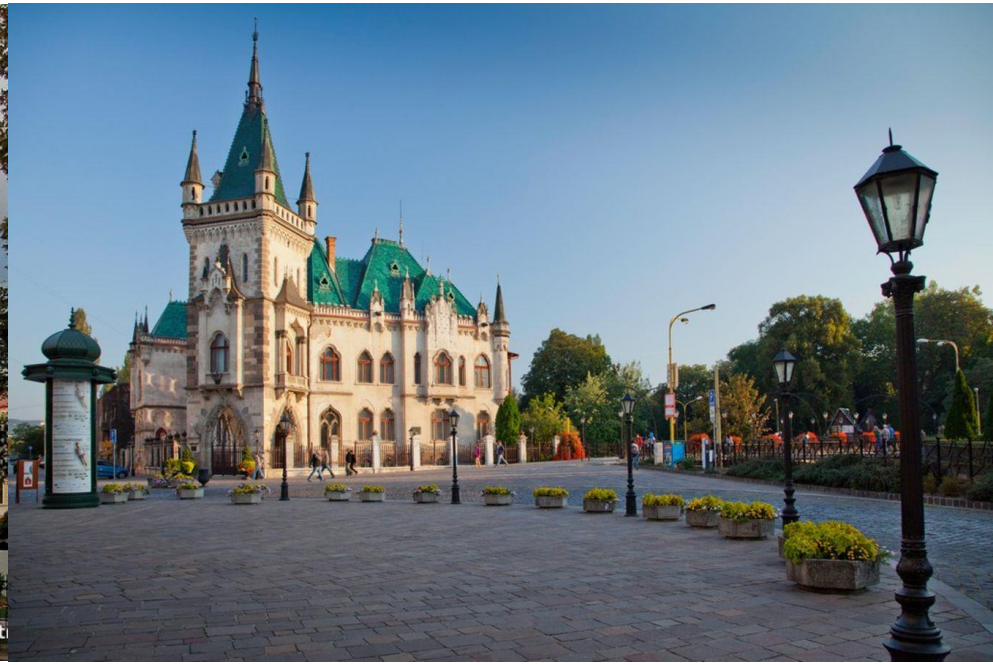


Diagnostický prístup k pacientom s dystóniou

Doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD
Neurologická klinika, LF UPJŠ a UNLP
Košice

REVIEW

CME

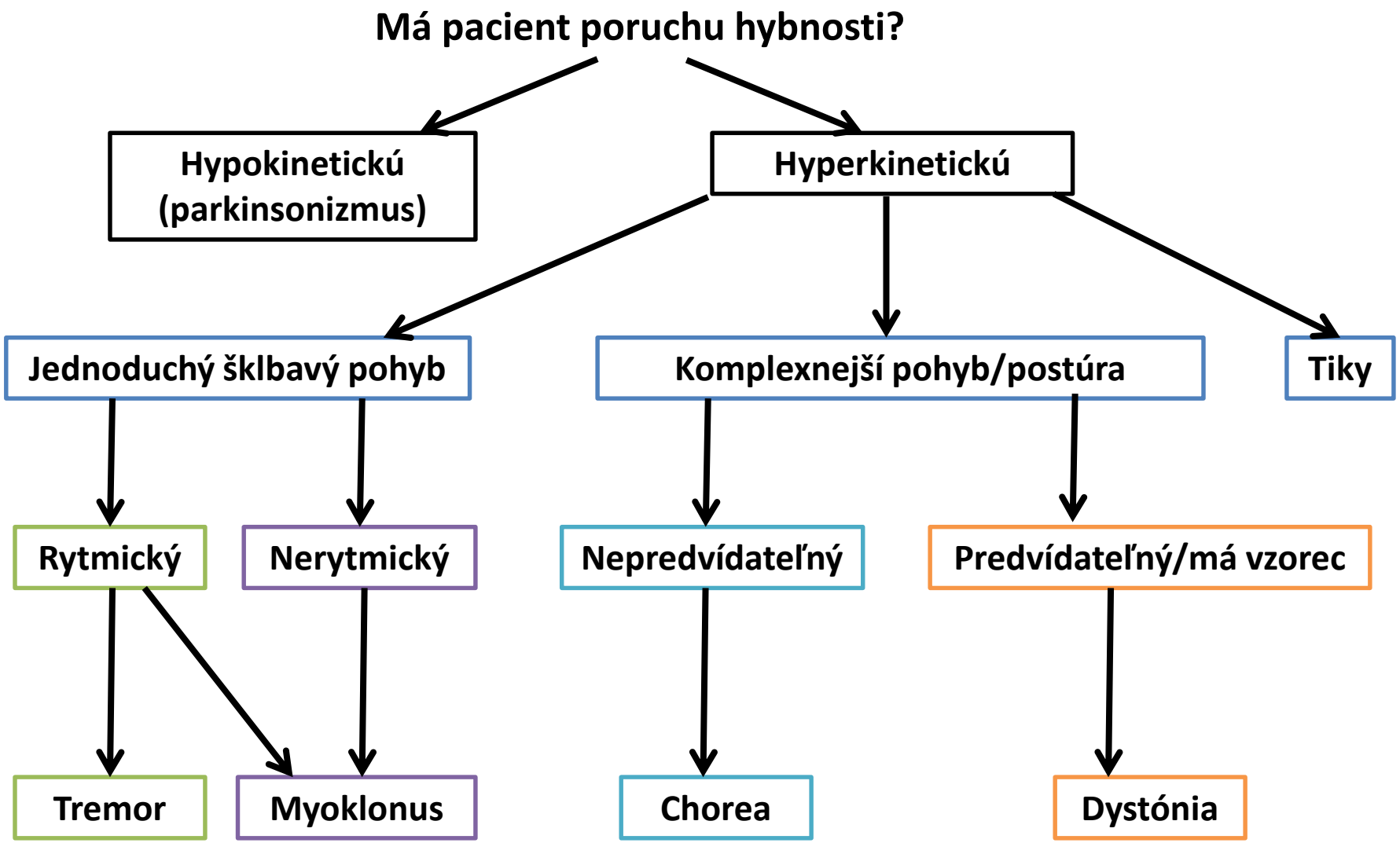
Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update

Alberto Albanese, MD,[1,2*] Kailash Bhatia, MD, FRCP,[3] Susan B. Bressman, MD,[4] Mahlon R. DeLong, MD,[5] Stanley Fahn, MD,[6] Victor S.C. Fung, PhD, FRACP,[7] Mark Hallett, MD,[8] Joseph Jankovic, MD,[9] Hyder A. Jinnah, PhD,[10] Christine Klein, MD,[11] Anthony E. Lang, MD,[12] Jonathan W. Mink, MD, PhD,[13] Jan K. Teller, PhD[14]

- Dystónia je pohybové ochorenie charakterizované protrahovanými alebo intermitentnými svalovými kontrakciami, ktoré spôsobujú abnormálne, často repetitívne pohyby, abnormálne postúry alebo oboje.

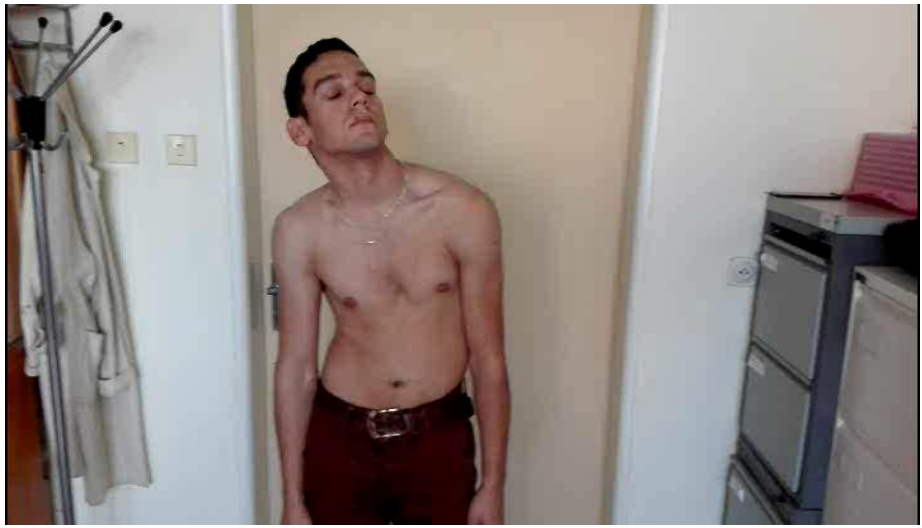
- Dystonické pohyby majú typicky konkrétny vzorec, sú krútivé a môžu mať charakter tremoru.

- Dystónia je často iniciovaná alebo zhoršovaná vôľovými pohybmi a je asociovaná s pretekaním abnormálnej svalovej aktivácie na okolité svalové skupiny.“


Má pacient poruchu hybnosti?
Hypokinetickú (parkinsonizmus)
Hyperkinetickú
Jednoduchý šklbavý pohyb
Komplexnejší pohyb/postúra
Tiky
Rytmický
Nerytmický
Nepredvídateľný
Predvídateľný/má vzorec
Tremor
Myoklonus
Chorea
Dystónia

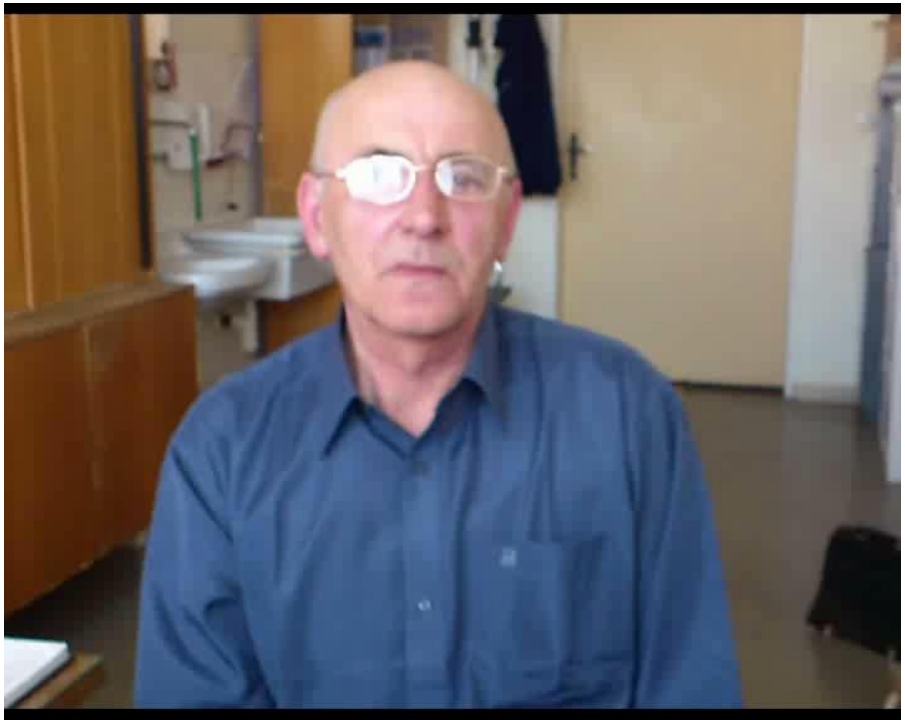
Ataxia

Dystónia?



Fenomenológia dystónie

- Fixná dystónia
- Mobilná dystónia
- Dystonický tremor/myoklonus
- Geste antagoniste



Edwards 2011

REVIEW

CME

Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update

Alberto Albanese, MD,[1,2*] Kailash Bhatia, MD, FRCP,[3] Susan B. Bressman, MD,[4] Mahlon R. DeLong, MD,[5] Stanley Fahn, MD,[6] Victor S.C. Fung, PhD, FRACP,[7] Mark Hallett, MD,[8] Joseph Jankovic, MD,[9] Hyder A. Jinnah, PhD,[10] Christine Klein, MD,[11] Anthony E. Lang, MD,[12] Jonathan W. Mink, MD, PhD,[13] Jan K. Teller, PhD[14]

Os I: Klinické charakteristiky

I. Klinické charakteristiky dystónie
   I. Vek vzniku
   II. Telesná distribúcia
   III. Priebeh v čase
      I. Priebeh ochorenia
      II. Variabilita
II. Asociované prejavy
   I. Dystónia izolovaná alebo kombinovaná s iným expy prejavom
   II. Iné neurologické alebo systémové prejavy

Os II: Etiológia

I. Patológia nervového systému
   I. Dôkaz degenerácie
   II. Dôkaz štrukturálnej (často statickej) lézie
   III. Bez dôkazu degenerácie alebo štrukturálnej lézie
II. Vrodené alebo získané ochorenia
   I. Vrodené ochorenia
   II. Získané ochorenia
   III. Idiopatické ochorenia

Podľa veku vzniku

I. Novorodenecký vek (<2 roky)

II. Detstvo (3-12 rokov)

III. Adolescencia (13-20 rokov)

IV. Mladšia dospelosť (21-40 rokov)

V. Staršia dospelosť (>40 rokov)

Delenie podľa telesnej distribúcie

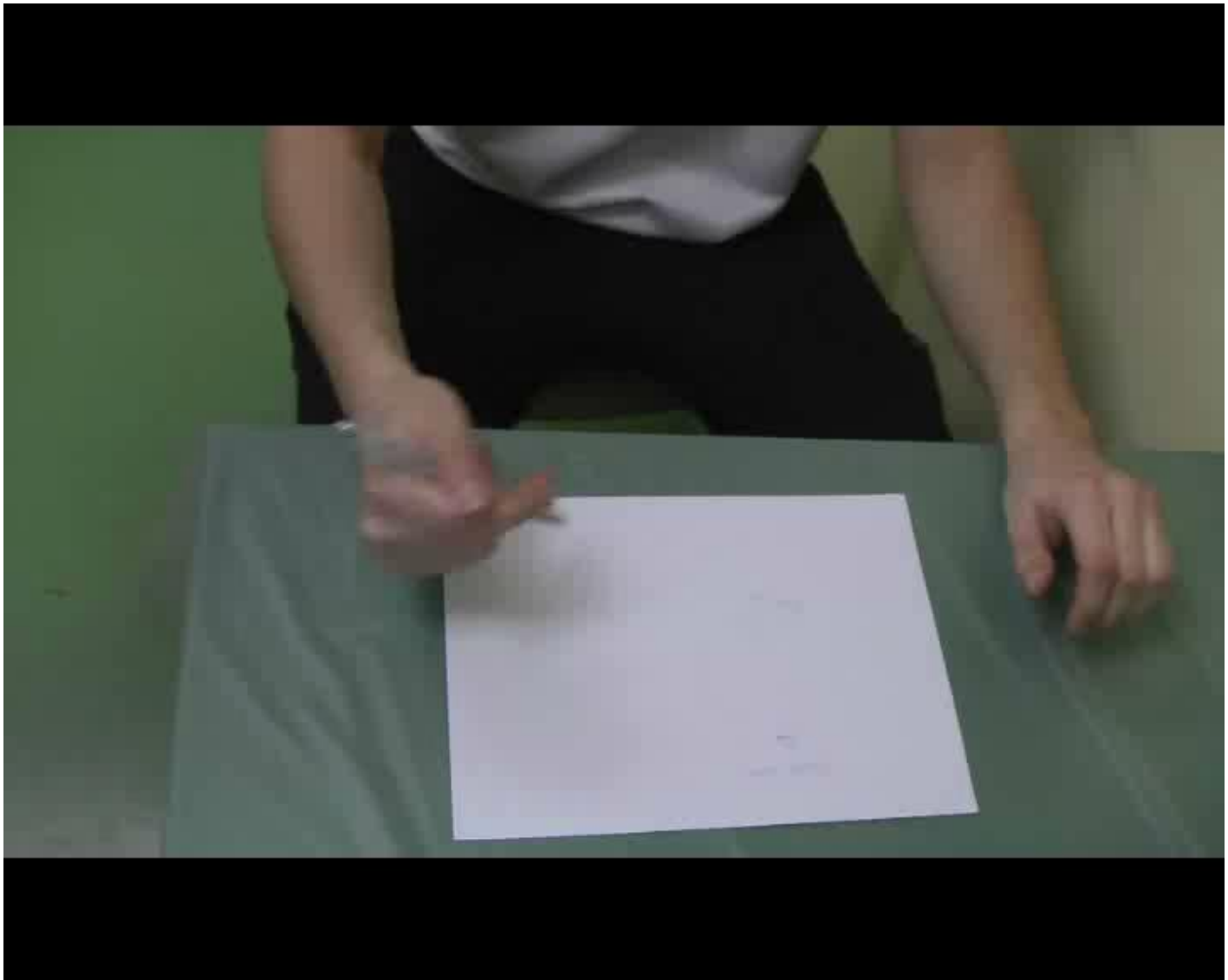
- **Fokálna** – len 1 svalová skupina resp. telesný segment
- **Segmentálna** – 2 susediace svalové skupiny resp. telesné segmenty (napr. hlava + krk)
- **Multifokálna** – 2 nesusediace svalové skupiny resp. telesné segmenty (napr. krk + dolná končatina)
- **Hemidystónia**
- **Generalizovaná** – postihnutie väčšiny segmentov tela vrátane trupu – s alebo bez postihnutia DK

Adamovicova 2011

Podľa priebehu

I. Priebeh ochorenia
   I. Statický
   II. Progresívny
II. Variabilita
   I. Perzistentné ťažkosti
   II. Viazanosť na konkrétnu činnosť
   III. Diurnálne fluktuácie
   IV. Paroxyzmálna dystónia

Viazaný na špecifickú činnosť



Podľa priebehu

I. Priebeh ochorenia
   I. Statický
   II. Progresívny
II. Variabilita
   I. Perzistentné ťažkosti
   II. Viazanosť na konkrétnu činnosť
   III. <u>Diurnálne fluktuácie</u>
   IV. Paroxyzmálna dystónia

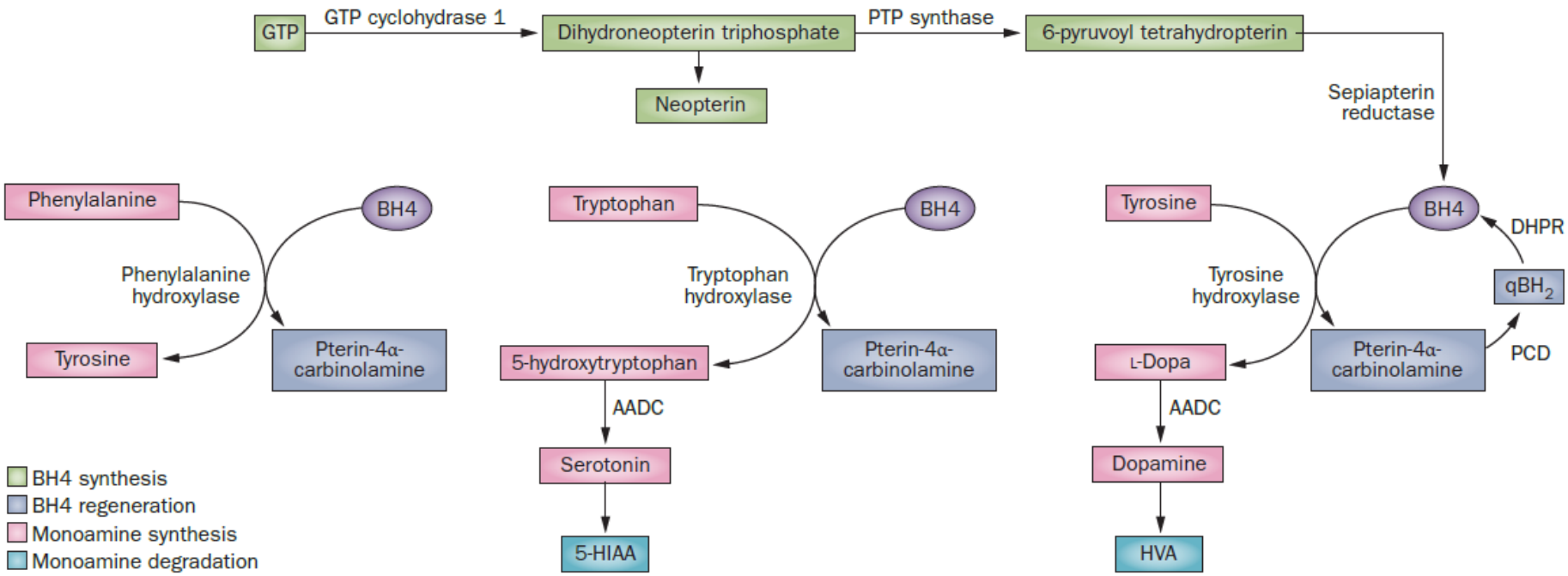
www.youtube.com

Gurusidheshwar 2012

Pacientka 2 – predchádzajúce vyšetrenia

- MR mozgu – v norme
- MR spektroskopia mozgu – v norme
- Metabolické vyšetrenie – bez špecifickej abnormity
- Kardiologické vyšetrenie – v norme
- Foniatrické vyšetrenie – v norme
- USG brucha – v norme
- Svalové enzýmy – v norme
- Genetické vyšetrenie - „v norme“
  - karyotyp

Gurusidheshwar 2012


GTP
GTP cyclohydrase 1
Dihydroneopterin triphosphate
PTP synthase
6-pyruvoyl tetrahydropterin
Neopterin
Sepiapterin reductase
Phenylalanine
BH4
Phenylalanine hydroxylase
Tyrosine
Pterin-4α-carbinolamine
Tryptophan
BH4
Tryptophan hydroxylase
5-hydroxytryptophan
Pterin-4α-carbinolamine
AADC
Serotonin
5-HIAA
Tyrosine
BH4
DHPR
Tyrosine hydroxylase
qBH2
L-Dopa
Pterin-4α-carbinolamine
PCD
AADC
Dopamine
HVA
BH4 synthesis
BH4 regeneration
Monoamine synthesis
Monoamine degradation

	Dedičnosť	Odpoveď na L-dopu	Dyskinézy	Iné prejavy
Deficit GTP-cyklohydrolázy 1	AD	Výborná a pretrvávajúca	Zriedkavé	Parkinsonizmus, živé reflexy, skolióza, úzkosť, depresia, OCD, poruchy spánku
Deficit GTP cyklohydrolázy 1	AR	Výborná ale nutné vysoké dávky	Zriedkavé	Spasticita, okulogýrne krízy, nadmerný slinotok, zlý spánok, neonatálna hyperfenylalaninémia
Deficit tyrozín hydroxylázy	AR	Dobrá ale môže byť neúplná	Časté	Typ A – progresívny hypokineticko-rigidny syndróm Typ B – komplexná encefalopatia – tremor, ptóza, autonómna dysfunkcia, spasticita, hypotónia, oneskorený vývoj, mentálna retardácia
Deficit sepiapterín reduktázy	AR	Dobrá ale môže byť neúplná	Možné	Okulogýrne krízy, autonómna dysfunkcia, oneskorený vývoj, mikrocefália, rastová retardácia, mentálna retardácia, hypotónia, spasticita, parkinsonizmus, hyperreflexia
Deficit PTP syntetázy	AR	Výrazná a pretrvávajúca	Žiadne	Skoré epileptické záchvaty, spasticita, mierna kognitívna dysfunkcia

Prakticky všetky podtypy

- Začiatok na dolných končatinách, generalizujú, diurnálne fluktuácie

Ako liečiť dopa responzívnu dystóniu

Iniciálna dávka L-dopy	0.5-1.0 mg/kg/deň rozdelené do 3-6 dávok
Navyšovanie L-dopy	o 0.1-0.5 mg/kg/deň podľa tolerancie každý mesiac
Management dyskinéz	• Znížiť L-dopu na predchádzajúcu tolerovanú dávku • Oddialiť ďalšie navyšovanie kým dyskinézy neustúpia • Navýšiť frekvenciu dávok
Nasadenie amantadínu	Ak nebudú efektívne vyššie uvedené postupy
Dávka amantadínu	4-6 mg/kg/deň
Chronické dávky L-dopy	3-20 mg/kg/deň podľa tolerancie
Nasadenie dopa agonistu	Ak L-dopa nie je tolerovaná alebo neposkytuje dostatočný klinický efekt

Wijemanne 2015

- Paroxyzmálna kinezigénna dystónia (PKD)
- Paroxyzmálna non-kinezigénna dystónia (PNKD)
- **<u>Paroxyzmálna ponámahová dystónia (PED)</u>**
- Často normálny neurologický nález medzi atakmi
- Non-epileptické

Erro, Skorvanek et al, 2014

Possible Post-Traumatic Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia

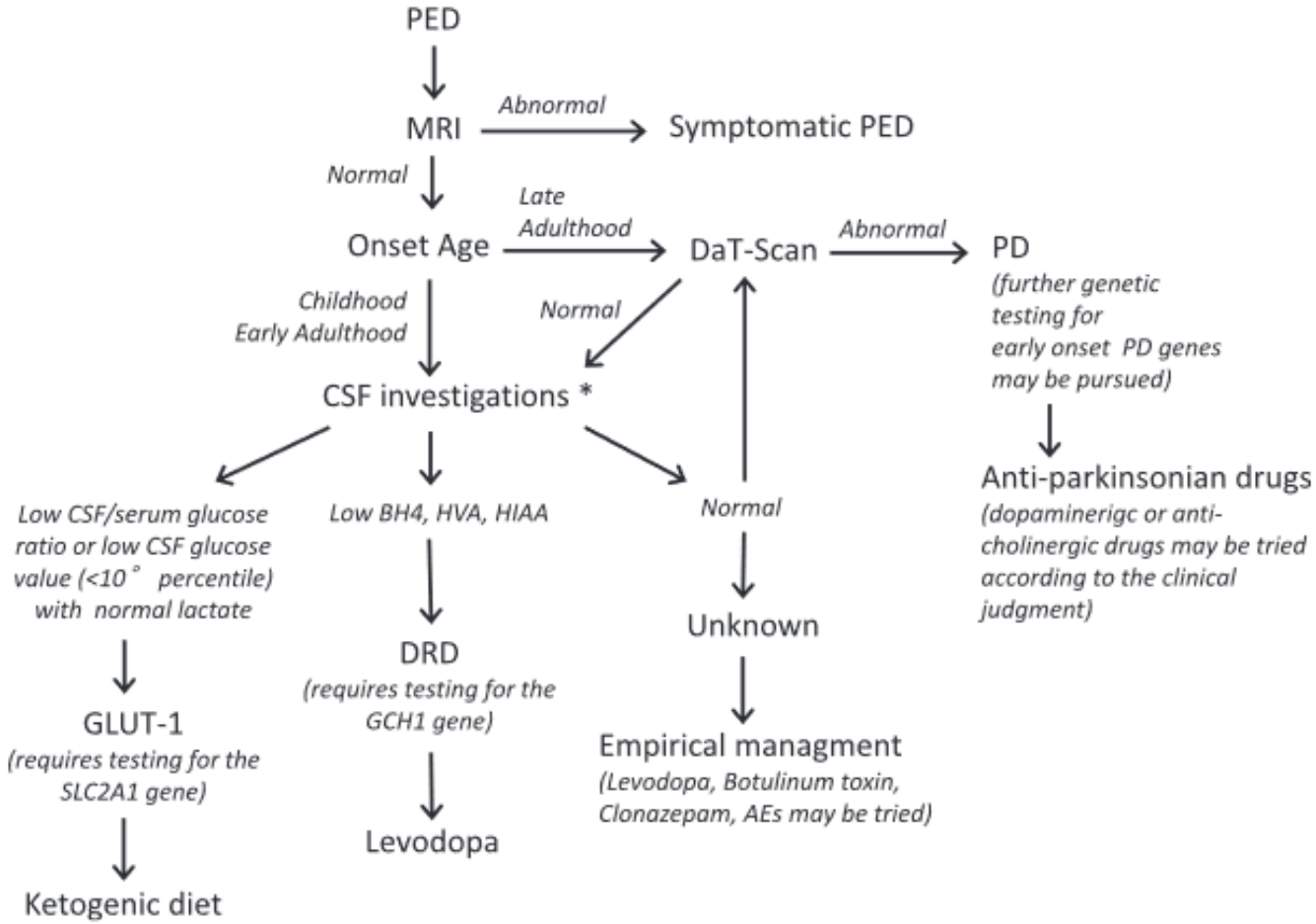
V Chiesa, F Tamma, E Gardella,
E Caputo, R Canger

Movement Disorders
(c)2008 The *Movement* Disorder Society

Movement Disorders
ORIGINAL ARTICLE
CLINICAL PRACTICE

The Clinical Syndrome of Paroxysmal Exercise-Induced Dystonia: Diagnostic Outcomes and an Algorithm

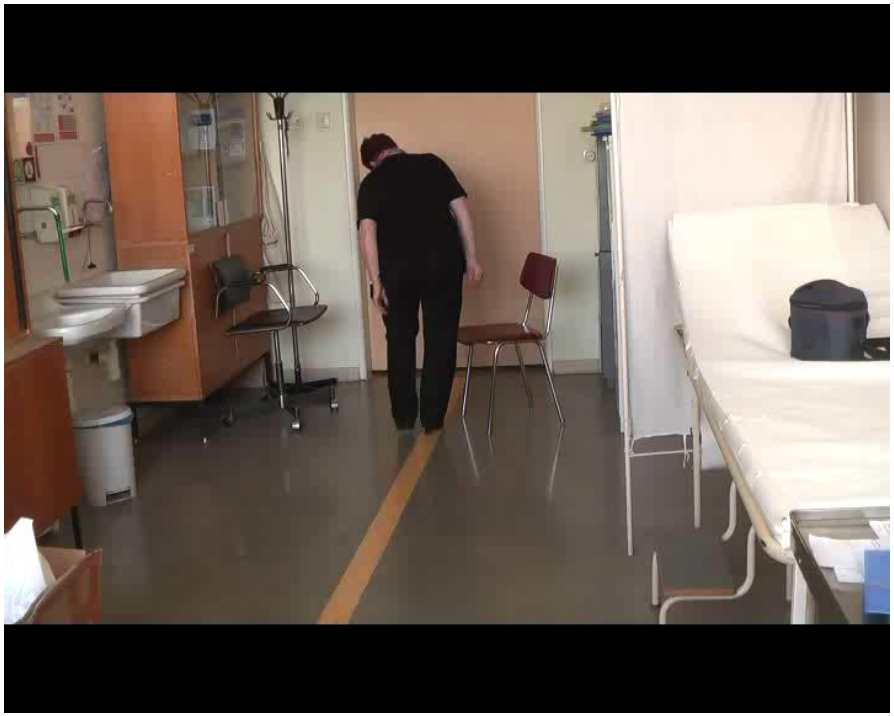
Roberto Erro, MD,[1,2,*] Maria Stamelou, MD, PhD,[1,3,4] Christos Ganos, MD,[1,5,6] Matej Skorvanek, MD,[7,8] Vladimir Han, MD,[7,8] Amit Batla, MD, PhD,[1] Kailash P. Bhatia MD, FCRP[1,*]



Prídavné prejavy

- Dystónia izolovaná alebo asociovaná s iným neurologickým prejavom

Dystónia + myoklonus

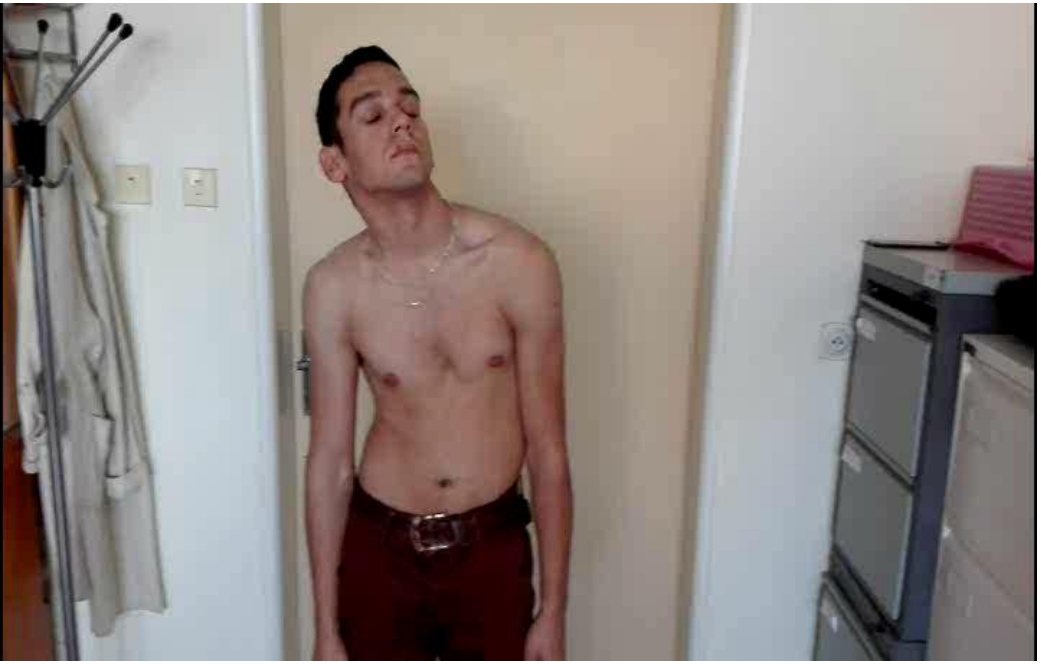


Dystónia + parkinsonizmus

Dystónia a okohybné abnormality	Dystónia a retinitis pigmentosa
Niemann-Pick typ C (vertikálna obrna pohľadu) Huntingtonova choroba (okohybná apraxia, gén IT15) Ataxia teleangiektázia (okohybná apraxia, AFP v sére, gén ATM)	PKAN (gén PANK2) GM2 gangliozidóza (gény HEX-A a HEX-B, oligosacharidy v moči, enzymatické testy) Metachromatická leukodystrofia (gén arylsulfatázy A)
Dystónia a hluchota	**Dystónia a parkinsonizmus**
Mitochondriálne ochorenia Mohr-Tranebjaergov syndróm (gén DDP1) Woodhouse-Sakati syndróm (gén C2orf37)	Dopa-responzívna dystónia Genetické formy Parkinsonovej choroby so skorým začiatkom (napr. mutácia parkinu) Wilsonova choroba(hladina medi a ceruloplazmínu, gén ATP7B) Kufor-Rakeb syndróm (gén ATP13A2) PLAN (gén PLA2G6) Atypický parkinsonizmus: MSA, PSP, CBD Levodopou indukované dyskinézy
Dystónia a progresívna demencia	
GM1 a GM2 gangliozidóza (gény HEX-A a HEX-B, oligosacharidy v moči, enzymatické testy) Glutarická acidúria (gén GCDH) Huntingtonova choroba (gén IT15) Huntingtonské fenokópie (napr. SCA17, HDL-2)	

Schneider et al. 2010

Jeden fenotyp mnoho génov



DYT6 (THAP1 gene)

DYT24 (ANO3 gene)

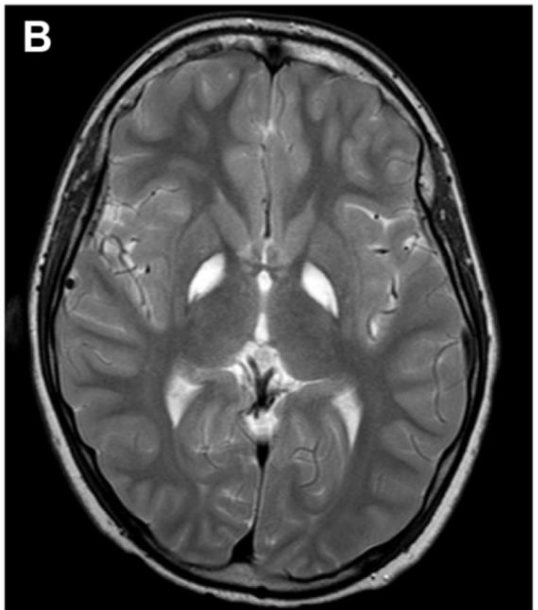
Iné gény

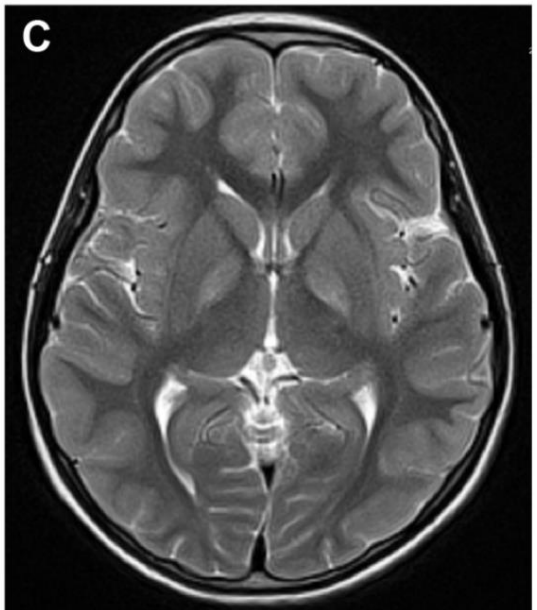
Jeden gén mnoho fenotypov

RESEARCH ARTICLE

Paroxysmal Exercise-Induced Dystonia Within the Phenotypic Spectrum of *ECHS1* Deficiency

Simone Olgiati, MSc,[1] Matej Skorvanek, MD, PhD,[2,3] Marialuisa Quadri, PhD,[1]
Michelle Minneboo, BSc,[1] Josja Graafland, BSc,[1] Guido J. Breedveld, BSc,[1] Ramon Bonte, BSc,[1]
Zeliha Ozgur, BSc,[4] Mirjam C.G.N. van den Hout, PhD,[4] Kees Schoonderwoerd, PhD,[1]
W. Verheijen, PhD,[1] Wilfred F.J. van IJcken, PhD,[4] Hsin Fen Chien, MD, PhD,[5] Egberto Reis Barbosa, MD, PhD,[5]
Hsiu-Chen Chang, BSc,[6] Szu-Chia Lai, MD,[6] Tu-Hsueh Yeh, MD, PhD,[6] Chin-Song Lu, MD,[6]
h-Huei Wu-Chou, PhD,[7] Anneke J.A. Kievit, MD, PhD,[1] Vladimir Han, MD,[2,3] Zuzana Gdovinova, MD, PhD,[2,3]
Robert Jech, MD, PhD,[8] Robert M.W. Hofstra, PhD,[1] George J.G. Ruijter, PhD,[1]
Wim Mandemakers, PhD,[1] and Vincenzo Bonifati, MD, PhD[1]*





REVIEW

CME

Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update

Alberto Albanese, MD,[1,2*] Kailash Bhatia, MD, FRCP,[3] Susan B. Bressman, MD,[4] Mahlon R. DeLong, MD,[5] Stanley Fahn, MD,[6] Victor S.C. Fung, PhD, FRACP,[7] Mark Hallett, MD,[8] Joseph Jankovic, MD,[9] Hyder A. Jinnah, PhD,[10] Christine Klein, MD,[11] Anthony E. Lang, MD,[12] Jonathan W. Mink, MD, PhD,[13] Jan K. Teller, PhD[14]

Os I: Klinické charakteristiky

I. Klinické charakteristiky dystónie
   I. Vek vzniku
   II. Telesná distribúcia
   III. Priebeh v čase
      I. Priebeh ochorenia
      II. Variabilita
II. Asociované prejavy
   I. Dystónia izolovaná alebo kombinovaná s iným expy prejavom
   II. Iné neurologické alebo systémové prejavy

Os II: Etiológia

I. **Patológia nervového systému**
   I. **Dôkaz degenerácie**
   II. **Dôkaz štrukturálnej (často statickej) lézie**
   III. **Bez dôkazu degenerácie alebo štrukturálnej lézie**
II. Vrodené alebo získané ochorenia
   I. Vrodené ochorenia
   II. Získané ochorenia
   III. Idiopatické ochorenia

REVIEW

CME

Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update

Alberto Albanese, MD,[1,2*] Kailash Bhatia, MD, FRCP,[3] Susan B. Bressman, MD,[4] Mahlon R. DeLong, MD,[5] Stanley Fahn, MD,[6] Victor S.C. Fung, PhD, FRACP,[7] Mark Hallett, MD,[8] Joseph Jankovic, MD,[9] Hyder A. Jinnah, PhD,[10] Christine Klein, MD,[11] Anthony E. Lang, MD,[12] Jonathan W. Mink, MD, PhD,[13] Jan K. Teller, PhD[14]

Os I: Klinické charakteristiky

I. Klinické charakteristiky dystónie
   I. Vek vzniku
   II. Telesná distribúcia
   III. Priebeh v čase
      I. Priebeh ochorenia
      II. Variabilita
II. Asociované prejavy
   I. Dystónia izolovaná alebo kombinovaná s iným expy prejavom
   II. Iné neurologické alebo systémové prejavy

Os II: Etiológia

I. Patológia nervového systému
   I. Dôkaz degenerácie
   II. Dôkaz štrukturálnej (často statickej) lézie
   III. Bez dôkazu degenerácie alebo štrukturálnej lézie
II. Vrodené alebo získané ochorenia
   I. Vrodené ochorenia
   II. Získané ochorenia
   III. Idiopatické ochorenia

Polieková dystónia (akútna/tardívna)

- Neuroleptiká (antiemetiká)
  - Liečba anticholinergiká (biperiden) i.v.
- Antimalariká, neskoré komplikácie L-dopy, dopamínoví agonisti
- Po predávkovaní – karbamazepín, fenytoín
- Neexistuje – bezpečné neuroleptikum, bezpečná dávka, bezpečná doba expozície
- Nízka miera remisie aj po ukončení expozície

Detská mozgová obrna

- Naddiagnostikovaná + často úniková diagnóza!
  - Nie sú potrebné ďalšie vyšetrenia, neexistuje špecifická liečba...
- Prenatálne a perinatálne obdobie!
  - Aj pri perinatálnych problémoch sa môže stále jednať o metabolické, mitochondriálne alebo iné ochorenie
- Mnoho pacientov môže mať pri stanovení správnej diagnózy liečiteľné ochorenie

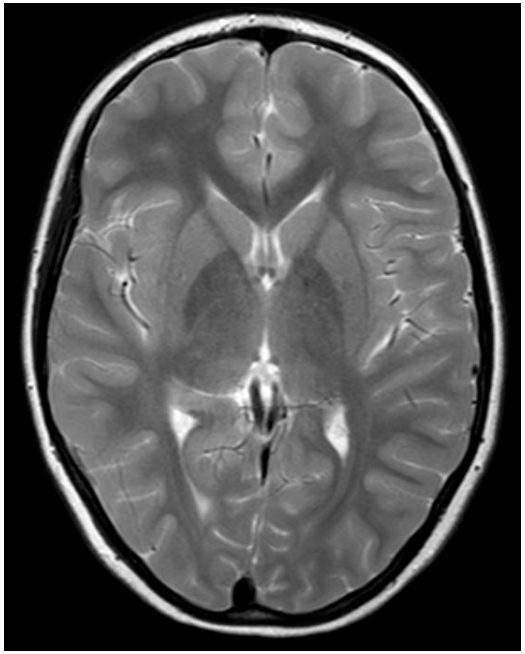
REVIEW

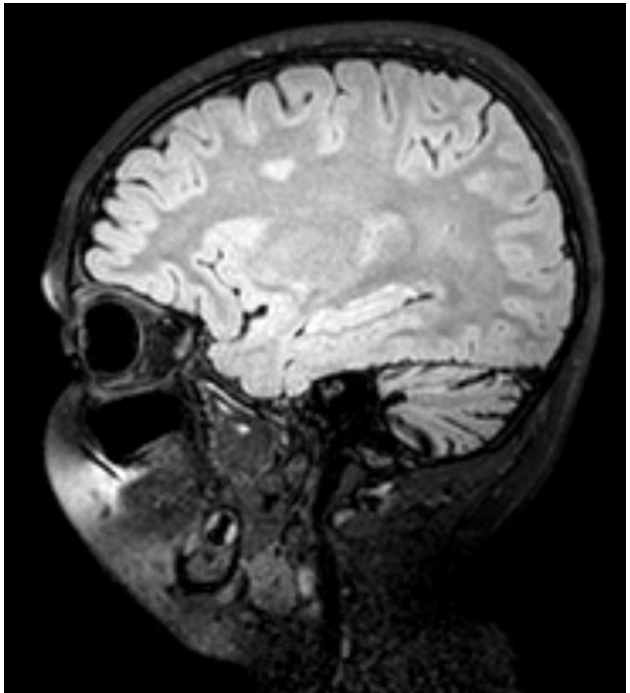
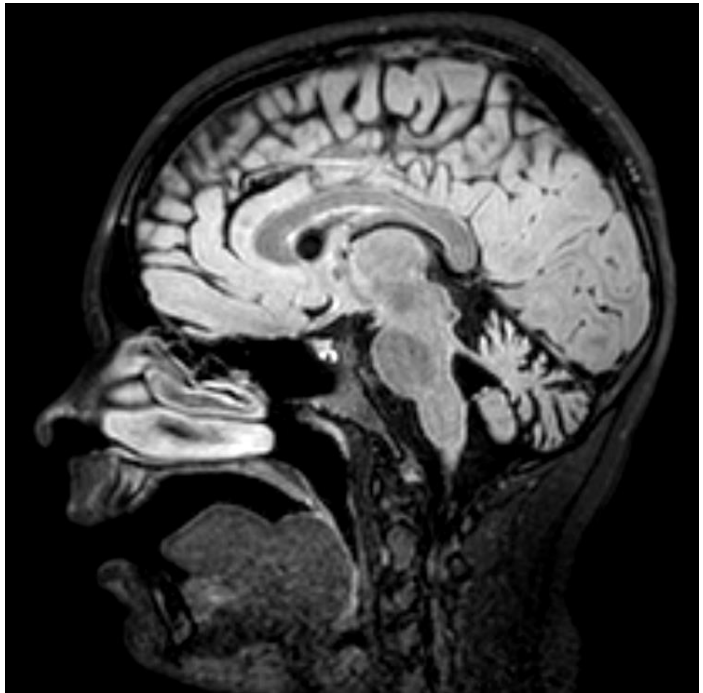
CME

Treatable Inherited Rare Movement Disorders

H. A. Jinnah, MD, PhD,[1*] Alberto Albanese, MD,[2,3] Kailash P. Bhatia, MD,[4] Francisco Cardoso, MD,[5] Gustavo Da Prat, MD,[6,7] Tom J. de Koning, MD, PhD,[8] Alberto J. Espay, MD,[9] Victor Fung, PhD, FRACP,[10]

- **Redukcia toxických metabolitov** – Cerebrotendinózna xanthomatóza, Dystónia/parkinsonizmus s akumuláciou mangánu, Gaucher, Niemann Pick type C, Wilson
- **Diétne intervencie** – Abetalipoproteinémia, Cerebral creatine def, GLUT-1 def, Glutaric aciduria type 1, Homocystinuria, Maple syrup urine disease, Methylmalonic aciduria, Phenylketonuria, Propionic acidemia, Pyruvate dehydrogenase complex def, Refsum disease
- **Suplementácia vitamínov** – Abetalipoproteinemia, AADC def, Ataxia with vit E def, Biotin-thiamin responsive basal ganglia disease, Biotinidase def, Cerebral folate def, Cobalamin def, Coenzyme Q10 def, Homocystinuria, Pyruvate dehydrogenase complex def
- **Predchádzanie spúšťačom** – Alternujúca hemiplégia v detstve, Biotin-thiamin responsive basal ganglia disease, Episodic ataxia type 2, Glutaric aciduria type 1, Maple syrup urine disease, Methylmalonic aciduria, Paroxysmal kinesigenic / nonkinesigenic dyskinesia, Propionic acidemia, Rapid onset dystonia parkinsonism
- **Šepcifická liečba** – AADC drugs, Dopa-responsive dystonia, Episodic ataia type 2, GLUT-1 defficiency, Molybdenum cofactor defficiency, Paroxysmal kinesigenic dyskinesia



AOA2 Options Display: Highlights

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed ataxia AND oculomotor apraxia Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

Clear all

Show additional filters

Format: Summary **Sort by**: Most Recent **Per page**: 20 **Send to**

Filters: Manage Filters

Sort by: Best match | Most recent

Search results

Items: 1 to 20 of 290

<< First < Prev Page 1 of 15 Next > Last >>

1. Rare compound heterozygous variants in PNKP identified by whole exome sequencing in a German patient with **ataxia-oculomotor apraxia** 4 and pilocytic astrocytoma.
   Scholz C, Golas MM, Weber RG, Hartmann C, Lehmann U, Sahm F, Schmidt G, Auber B, Sturm M, Schlegelberger B, Illig T, Steinemann D, Hofmann W.
   Clin Genet. 2018 Mar 2. doi: 10.1111/cge.13216. [Epub ahead of print]
   PMID: 29498415
   Similar articles

2. Efficacy of Exome-Targeted Capture Sequencing to Detect Mutations in Known Cerebellar **Ataxia** Genes.
   Coutelier M, Hammer MB, Stevanin G, Monin ML, Davoine CS, Mochel F, Labauge P, Ewenczyk C, Ding J, Gibbs JR, Hannequin D, Melki J, Toutain A, Laugel V, Forlani S, Charles P, Broussolle E, Thobois S, Afenjar A, Anheim M, Calvas P, Castelnovo G, de Broucker T, Vidailhet M, Moulignier A, Ghnassia RT, Tallaksen C, Mignot C, Goizet C, Le Ber I, Ollagnon-Roman E, Pouget J, Brice A, Singleton A, Durr A; Spastic Paraplegia and **Ataxia** Network.
   JAMA Neurol. 2018 Feb 26. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5121. [Epub ahead of print]

Results by year

Download CSV

Titles with your search terms

A Novel APTX Variant and **Ataxia** with **Oculomotor Apraxia** Type [J Clin Neurol. 2017]

Early-Onset Friedreich's **Ataxia** With **Oculomotor Apraxia**. [Acta Med Iran. 2017]

Ataxia Oculomotor Apraxia Type 1 in the

- Dif.dg???
  - Ataxia s okulomotorickou apraxiou typ 1, 2, 3, 4
  - Ataxia telangiektazia

Comparing ataxias with oculomotor apraxia: a multimodal study of AOA1, AOA2 and AT focusing on video-oculography and alpha-fetoprotein

L. L. Mariani[1,2], S. Rivaud-Péchoux[3], P. Charles[1], C. Ewenczyk[1], A. Meneret[2,3], B. B. Monga[4], M.-C. Fleury[5,6,7], E. Hainque[8,9,10], T. Maisonobe[11], B. Degos[2], A. Echaniz-Laguna[5,12], M. Renaud[5,6,7], T. Wirth[5], D. Grabli[2,9], A. Brice[1,9,10], M. Vidailhet[2,9,10], D. Stoppa-Lyonnet[13,14], C. Dubois-d'Enghien[13], I. Le Ber[2,9], M. Koenig[15], E. Roze[2,9,10], C. Tranchant[5,6,7], A. Durr[1,9,10], B. Gaymard[16] & M. Anheim[1,5,6,7]

Klinický nález zdieľaný

- Skorý nástup, ťažké poruchy chôdze, expy prejavy (dystónia, myoklonus, atď), senzorimotorická neuropatia, cerebellárna atrofia

Video-okulografia – nedokáže spoľahlivo odlíšiť

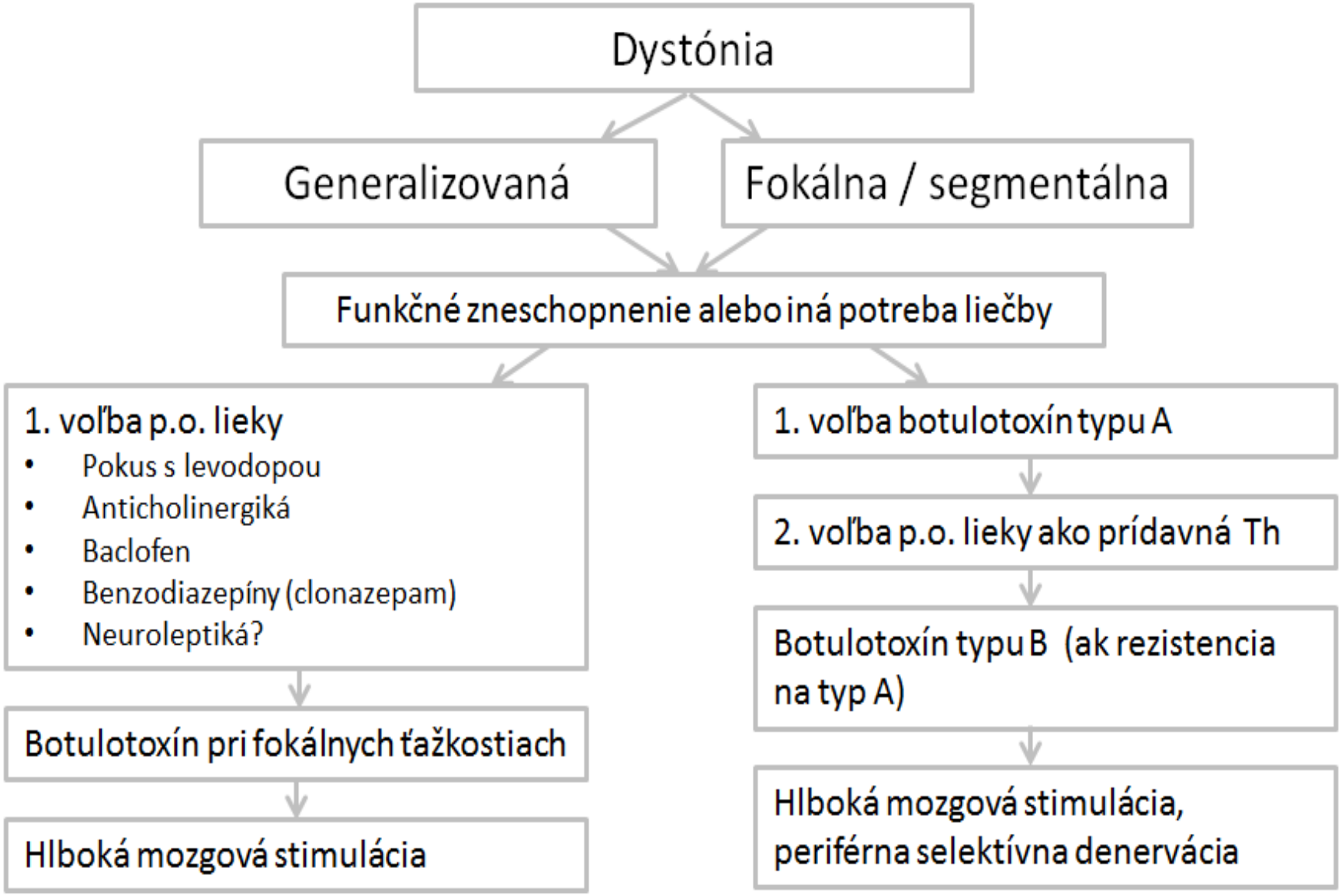
- Porucha sledovacích pohybov
- Hypometrické sakády
- Abnormálne antisakády
- Výrazne zvýšené latencie najmä horizontálnych sakád

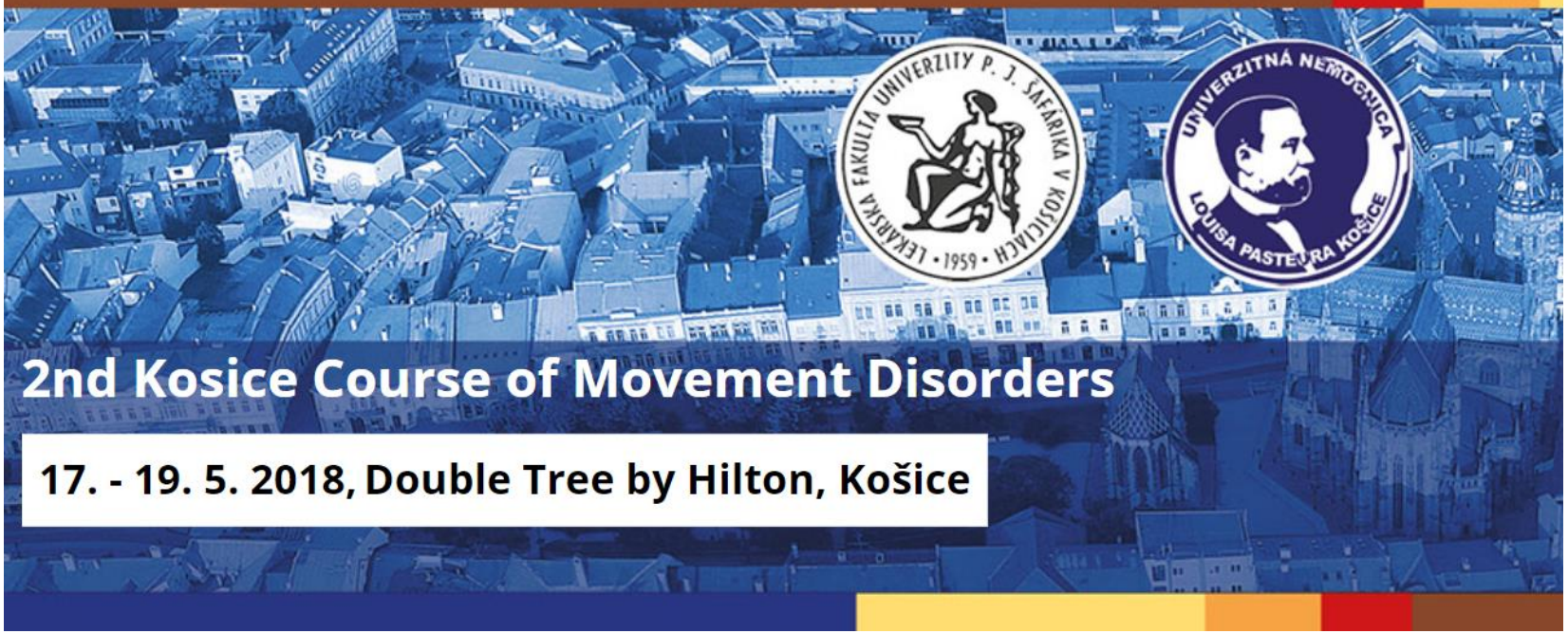
Alfa-fetoproteín

- AOA typ 1 – 7-15ng/L
- AOA typ 2 – 15-65ng/L
- Ataxia telangiectazia - >65ng/L (pacientka hodnota 252ng/L)

- α-fetoproteín – 252ng/L

ATAXIA TELANGIEKTÁZIA


Dystónia
Generalizovaná
Fokálna / segmentálna
Funkčné zneschopnenie alebo iná potreba liečby
1. voľba p.o. lieky
• Pokus s levodopou
• Anticholinergiká
• Baclofen
• Benzodiazepíny (clonazepam)
• Neuroleptiká?
Botulotoxín pri fokálnych ťažkostiach
Hlboká mozgová stimulácia
1. voľba botulotoxín typu A
2. voľba p.o. lieky ako prídavná Th
Botulotoxín typu B (ak rezistencia na typ A)
Hlboká mozgová stimulácia, periférna selektívna denervácia



www.expy-ke.sk

www.movementdisorders.org