

Liečiteľné extrapyramidové ochorenia detského veku – pragmatický prístup a kazuistika pacientky s dopa-responzívnou dystóniou

doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Neurologická klinika, Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach

Neurologická klinika, Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach

Extrapyramidové ochorenia detského veku sú heterogénnou skupinou, väčšinou zriedkavých ochorení, ktoré však môžu byť v niektorých prípadoch kauzálne liečiteľné. V článku je diskutovaný základný diferenciálne-diagnostický algoritmus, ktorý by mal byť uplatnený u týchto pacientov a zároveň je prezentovaná kazuistika pacientky s dopa-responzívnou dystóniou podmienenou mutáciou génu pre tyrozínhydroxylázu s výborným terapeutickým benefitom podávanej levodopy.

Kľúčové slová: dystónia, dopa-responzívna dystónia, zriedkavé ochorenia, diferenciálna diagnostika

Tractable childhood-onset movement disorders: pragmatic approach and case-report of a patient with dopa-responsive dystonia

Pediatric movement disorders are a heterogeneous group of mostly rare disorders, which, however, may be treatable in certain percentage of cases. This manuscript discusses the basic differential-diagnostic algorithm in these patients and presents a case report of a patient with dopa-responsive dystonia due to a tyrosine hydroxylase gene mutation with an excellent therapeutic benefit of levodopa.

Key words: dystonia, dopa-responsive dystonia, rare disorders, differential diagnosis



videozáznam ku kazuistike na www.neurologiepropraxi.cz

Väčšinu extrapyramidových ochorení detského veku predstavujú zriedkavé ochorenia, ktoré však môžu byť v mnohých prípadoch efektívne liečiteľné – buď symptomaticky alebo špecifickou terapiou. Špecifická terapia si však nevyhnutne vyžaduje správnu diagnostiku ochorenia, čo je častokrát problém najmä u detí s komplexným klinickým fenotypom. Pri diferenciálnej diagnostike je kľúčové postupovať v určitej logickej postupnosti, ktorá zahŕňa:

- **Fenomenologické zaradenie abnormálnych pohybov**, ktoré je prvým a najnutnejším krokom pre zvládnutie diagnostického procesu. Napriek tomu, že fenomenológia sa môže často zdať veľmi komplikovaná, je potrebné si jednoducho zaklasifikovať aké základné extrapyramidové prejavy u pacienta pozorujem. Základný zjednodušený algoritmus diferenciácie extrapyramidových prejavov by sa dal zhrnúť do troch logicky nadväzujúcich úrovní (obrázok):

- hýbe sa pacient príliš málo (parkinsonizmus) alebo príliš veľa (hyperkinetické poruchy)?
- ak sa hýbe príliš veľa – jedná sa len o jednoduché šklbavé pohyby alebo sa jedná o komplexnejšie pohyby alebo postúry často s krútvou komponentou?
- ak sú pohyby len jednoduché šklbavé a sú nerytmické ide najskôr o myoklonus, ak sú rytmické, tak sa jedná najskôr o tremor, ale môže to byť aj rytmický myoklonus
- ak sú pohyby/postúry komplexnejšie a sú nepredvídateľné (neviem povedať sekundu dopredu aký pohyb pacient urobí) tak sa jedná najskôr o choreu, ak majú pohyby charakteristický vzorec alebo posturovanie, tak sa zrejme jedná o dystóniu
- osobitnou kategóriou sú tiky, ktoré môžu mať charakter tak jednoduchých šklbavých ako aj komplexných pohybov, na rozdiel od ostatných

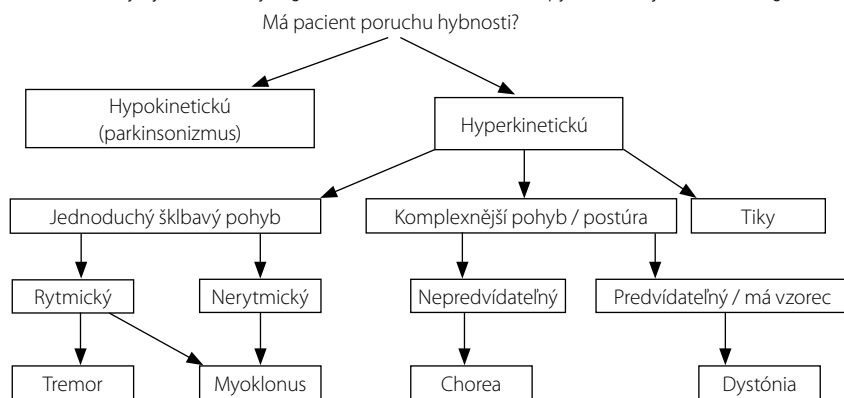
extrapyramidových prejavov sú ale parciálne vôľovo potlačiteľné, sú predchádzané vnútorným nutkaním pred vykonaním tiky a nasledované uvoľnením vnútornej tenzie

- Po zvládnutí základnej fenomenológie prichádza na rad druhý kľúčový bod a tým sú **syndromologické asociácie**. Diferenciálna diagnostika jednotlivých prejavov „naslepo“ bez bližšej špecifikácie alebo asociácie s inými prejavmi – napríklad dif.dg. dystónie alebo tremoru by sa týkala niekedy aj stoviek rozličných diagnóz a teda býva veľmi časovo a finančne neefektívna. Naopak správna klasifikácia niekedy umožní zúžiť tento široký zoznam na úroveň pár diagnóz, ktoré je potom podstatne jednoduchšie došetriť cieľovými zobrazovacími, laboratórnymi a genetickými testami. Príklad syndromologických asociácií pre ochorenia asociované s dystóniou je uvedené v tabuľke 1 (Schneider et al., 2010),

Tab. 1. Príklady syndromologických asociácií dystónie a iných klinických prejavov (Schneider et al., 2010)

Dystónia s výrazným orobulbárnym postihnutím	Dystónia a periférna neuropatia
Polieková dystónia (neuroleptiká, antiemetiká) PKAN (gén PANK2) PLAN (gén PLA2G6) Choreo-akantocatóza (gén VPS13A2) Neuroferritinopatia (gén FTL) Lesch-Nyhanov syndróm (gén HPRT1)	Niemann-Pick typ C (gény NPC1 a NPC2) Metachromatická leukodystrofia (gén arylsulfatáza A) Friedreichova ataxia (gén FXN) Ataxia teleangiectazia (AFP v sére, gén ATM) Spinocerebellárne ataxie (napr. podtyp 2 alebo 3)
Dystónia a okohybné abnormality	Dystónia a retinitis pigmentosa
Niemann-Pick typ C (vertikálna obrna pohľadu) Huntingtonova choroba (okohybná apraxia, gén IT15) Ataxia teleangiectazia (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 dyskínézy
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)	

Obr. Základný zjednodušený algoritmus diferenciácie extrapyramidovej fenomenológie



Tab. 2. Zriedkavé liečiteľné extrapyramidové ochorenia (Jinnah et al., 2018)

Typ intervencie	Ochorenia
Redukcia toxických metabolitov	Cerebrotendinózna xantomatóza, Dystónia/parkinsonizmus s akumuláciou mangánu, Gaucherova choroba, Niemann Pickova choroba typ C, Wilsonova choroba
Diétne intervencie	Abetalipoproteinémia, Cerebrálna kreatínová def, GLUT-1 def, Glutarická acidúria typ 1, Homocystinúria, Ochorenie javorového sirupu, Metylmalonická acidúria, Fenyلكetonúria, Propionická acidémia, def Pyruvát dehydrogenázového komplexu, Refsumova choroba
Suplementácia vitamínov	Abetalipoproteinémia, AADC def, Ataxia s deficitom vitamínu E, Biotin-tiamin responzívne ochorenie bazálnych ganglií, deficit biotinidázy, Cerebrálna folátová def, Kobalamínová def, deficit Koenzyému Q10, Homocystinúria, def Pyruvát dehydrogenázového komplexu
Predchádzanie spúšťačom	Alternujúca hemiplegia v detstve, Biotin-tiamin responzívne ochorenie bazálnych ganglií, Epizodická ataxia typ 2, Glutarická acidúria typ 1, Ochorenie javorového sirupu, Metylmalonická acidúria, Paroxysmálne kinezigénne / nonkinezigénne dyskínézy, Propionická acidémia, Dystónia parkinsonizmus so rýchlym nástupom (RODP)
Špecifická liečba	AADC drugs, Dopa-responzívna dystónia, Epizodická ataxia typ 2, GLUT-1 def, def Molybdénového kofaktora, Paroxysmálne kinezigénne dyskínézy

Def – deficiencia

prícom podobné asociácie môžu byť realizované aj pre iné extrapyramidové prejavy a sú veľmi pragmaticky sumarizované vo viacerých recentných publikáciách a monografiách (napr. Edwards et al., 2016).

• Až po úspešnom zvládnutí prvých dvoch krokov by mali prísť na rad **doplňujúce zobrazovacie a laboratórne testy** (dôležité je vedieť čo od vyšetrenia čakám). V prípade dostatočne špecifického klinického nálezu pre konkrétne

ochorenie alebo limitovaný počet ochorení, by mali byť tieto vyšetrenia zamerané len na dané konkrétne ochorenia za účelom ich potvrdenia. Ak klinický nálezu nie je dostatočne špecifický, tak by malo byť vo všeobecnosti realizované zobrazovacie vyšetrenie – väčšinou MR mozgu a základné laboratórne testy podľa typu klinických prejavov. V prípade nejasného nálezu napriek týmto vyšetreniam je vo svetle súčasných štandardov vhodné pokračovať s komplexnejšími genetickými vyšetreniami (napr. panelovým testovaním alebo ideálne celoexómovou sekvenáciou), ktoré môžu napriek svojej náročnosti ušetriť nezanedbateľný čas a finančné prostriedky vynaložené na niekedy nezmyselné a opakované vyšetrenia, ktoré tak či tak nepomáhajú k určeniu správnej diagnózy (najmä ak sú realizované bez toho aby klinik vedel čo konkrétne od nich očakáva). Napriek mnohým výhodám týchto pokročilých genetických metód je ale potrebné poznať aj ich limitácie, nakoľko nedokážu vyšetriť všetky typy mutácií – napríklad celoexómová sekvenácia nedokáže detekovať polyglutamínové ochorenia (ako je Huntingtonova choroba a najčastejšie typy autozomálne dominantných spinocerebellárnych ataxii) ale aj iné.

• V prípade určenia správnej diagnózy je u časti pacientov dostupná aj **špecifická liečba**. V tomto smere je v súčasnosti známych už približne 40

Tab. 3. Klinické charakteristiky jednotlivých mutácií spojených s dopa-responzívnou dystóniou (Wijemanne et al., 2015)

	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, okulogyrne krízy, nadmerný slinotok, zlý spánok, neonatálna hyperfenylalaninémia
Deficit tyrozín hydroxylázy	AR	Dobrá ale môže byť neúplná	Časté	Typ A – progresívny hypokinético-rigidný 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	Okulogyrne 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

liečiteľných dedičných extrapyramidových ochorení, ktoré boli nedávno sumarizované v publikácii Task Force on Rare Movement Disorders of the International Parkinson's Disease Movement Disorders Society (Jinnah et al., 2018), ktoré rozdeľujú tieto liečiteľné ochorenia do 5 skupín podľa typu terapeutickú intervenciu (tabuľka 2). Pre takmer všetky z týchto ochorení je pred nasadením liečby nevyhnutné stanoviť správnu diagnózu. Výnimkou je najmä dopa-responzívna dystónia, pre ktorú by mal byť realizovaný terapeutický pokus s levodopou u každého pacienta, kde sa ochorenie prejavovalo už v detskom alebo adolescentnom veku dystóniou v kombinácii s prakticky akýmkoľvek iným klinickým prejavom.

Dopa-responzívna dystónia je genetické ochorenie podmienené mutáciou viacerých génov kódujúcich enzýmy nevyhnutné pre syntézu dopamínu (napr. GTP-cyklohydroláza 1, tyrozín hydroxyláza, sepiapterín reduktáza alebo 6-pyruvoyltetrahydropterín (PTP) syntetáza). V rámci klinického obrazu pri všetkých mutáciách zvyčajne dystónia začína na dolných končatinách, generalizuje a má charakter diurnálnych fluktuácií. Okrem kombinácie dystónie a parkinsonizmu, ktoré sú typické pre najčastejšiu autozomálne dominantnú formu ochorenia však môžu mať pacienti aj množstvo iných prejavov (tabuľka 3), ktoré často vedú k stanoveniu nesprávnej diagnózy (veľmi často detskej mozgovej obrny) a odďaľujú stanovenie správnej diagnózy a zahájenia liečby pacientov (Wijemanne et Jankovic, 2015).

Príkladom je 10-ročná pacientka, u ktorej boli prvé zmeny v motorickom vývoji v zmysle hypotónie pozorované vo

veku 3 mesiacov. Približne od 6 mesiacov sa objavili prvé dystonické prejavy, ktoré pomerne rýchlo generalizovali. Pacientka začala chodiť asi vo veku 2 rokov, rečový a mentálny vývoj bol primeraný. U pacientky sa navyše začala už v skorom detstve vyvíjať ťažká spasticita, čo viedlo k stanoveniu diagnózy detskej mozgovej obrny. MR mozgu, MR spektroskopie mozgu, základné metabolické vyšetrenie, kardiologické a foniatrické vyšetrenia, USG abdomenu, vyšetrenie svalových enzýmov a genetické vyšetrenie karyotypu boli v norme. Ťažkosti mali anamnesticky charakter diurnálnych fluktuácií, ktoré však vzhľadom na „atypický“ klinický obraz kombinácie dystónie s ťažkou spasticitou nevedli k podozreniu na dopa-responzívnu dystóniu a u pacientky nebol realizovaný terapeutický pokus s levodopou. Napriek intenzívnej rehabilitácii a rôzno-rodej symptomatickej terapii u pacientky klinický nález progredoval, pričom vo veku 9 rokov bola najmä v poobedňajších a večerných hodinách prakticky imobilná s nezrozumiteľnou rečou (video 1 – pacientka skoro ráno v jej najlepšom hybnom stave). V tomto veku bola pacientke nasadená prvýkrát levodopa s prakticky okamžitým efektom na spasticitu a pozvoľným efektom na úpravu dystonických prejavov. Zároveň bola celoexómovou sekvenáciou potvrdená mutácia génu tyrozín hydroxylázy (zložená heterozygotná mutácia [c.646G>A];[c.1129G>C], na proteínovej úrovni p.Gly377Arg;p.Gly216Ser). Pacientka je aktuálne vo veku 10 rokov na dávke 75mg levodopy/karbidopy denne (5×15mg). Je plne samostatná, s minimálnymi prejavmi generalizovanej dystónie, bicykluje, pláva, lyžuje, zo špeciálnej školy prešla do štandardnej, ktorú zvláda bez

ťažkostí (video 2 – pacientka po 6 mesiacoch liečby levodopou).

Táto kazuistika demonštruje komplexnosť diagnostiky hyperkinetických ochorení v detskom veku. Je nevyhnutné zdôrazniť, že viacero liečiteľných ochorení sa môže manifestovať výrazne atypickými prejavmi. Vo svetle nových diagnostických možností by teda malo mať každé dieťa s hyperkinetickou poruchou hybnosti možnosť vyšetrenia v špecializovanom extrapyramidovom centre alebo prostredníctvom pokročilých genetických metód – predovšetkým celoexómovej sekvenácie.

Podakovanie: prof. Rafał Ploski (Varšava, Poľsko) za realizáciu celoexómovej sekvenácie u prezentovanej pacientky.

Literatura

- Schneider SA, Bhatia KP. Secondary dystonia – clinical clues and syndromic associations. *Eur J Neurol* 2010; (Suppl. 1): 52–57.
- Edwards M, Stamelou M, Quinn N, Bhatia KP. Parkinson's disease and other movement disorders. Oxford: Oxford University Press 2016: 343 s.
- Jinnah HA, Albanese A, Bhatia KP, Cardoso F, Da Prat G, de Koning TJ, Espay AJ, Fung V, Garcia-Ruiz PJ, Gershanik O, Jankovic J, Kaji R, Kotschet K, Marras C, Miyasaki JM, Morgante F, Munchau A, Pal PK, Rodriguez Oroz MC, Rodriguez-Violante M, Schols L, Stamelou M, Tijssen M, Uribe Roca C, de la Cerda A, Gatto EM, International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Rare Movement Disorders. Treatable inherited movement disorders. *Mov Disord* 2018; 33: 21–35.
- Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia-clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 414–424.

Článok je prevzatý z:
Neurol. praxi 2019; 20(6): 482–485

doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
Neurologická klinika, LF UPJŠ
a UNLP Košice
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
mskorvanek@gmail.com

