

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΕΣ ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΕΣ

Pons P.¹, Στεφανής Λ.²

¹ Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο «Αγία Σοφία», Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

² Β' Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικόν», Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Παροξυσμικές υπερκινήσιες ονομάζονται οι υπερκινητικές καταστάσεις, που συνήθως παίρνουν την μορφή ακούσιων δυστονικών ή χορείασθαιτικών κινήσεων, και εμφανίζονται επανειλημμένα με τρόπο παροξυσμικό, πολύ συχνά εκλυόμενες από συγκεκριμένα ερεθίσματα. Μια σειρά από υποκείμενες καταστάσεις φαρμακευτικής, μεταβολικής, τοξικής, λοιμώδους ή φλεγμονώδους βάσης μπορεί να οδηγήσουν σε δευτεροπαθείς παροξυσμικές υπερκινήσιες. Εδώ αναφερόμαστε περισσότερο στις ιδιοπαθείς, κατά κανόνα κληρονομικές μορφές παροξυσμικών υπερκινήσεων, που έχουν μια γενετική βάση. Αυτές κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες, ανάλογα με το ερέθισμα που τις προκαλεί. Είναι η Παροξυσμική Κινησιογενής Υπερκίνηση (PKD), η Παροξυσμική μη Κινησιογενής Υπερκίνηση (PNKD) και η Παροξυσμική Υπερκίνηση εκλυόμενη με την άσκηση (PED). Στις περισσότερες περιπτώσεις, υπάρχει αντιστοιχία με μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που προκαλούν τη νόσο, και συγκεκριμένα *PRRT2* (που κωδικοποιεί την αντίστοιχη προσυναπτική πρωτεΐνη) για την PKD, *MR1* (που κωδικοποιεί την αντίστοιχη, επίσης προσυναπτική πρωτεΐνη) για την PNKD, και *SLC2A1* (που κωδικοποιεί τον μεταφορέα της γλυκόζης 1 στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, Glut1) για την PED. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει αλληλεπικάλυψη, ενώ υπάρχουν και άλλα γονίδια που μπορεί να παίζουν ρόλο. Τελευταία, στην διαφορική διάγνωση περιστατικών με παροξυσμικές υπερκινήσιες έχουν προστεθεί και οι υπερκινητικές διαταραχές οφειλόμενες σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *ADCY5*, που εκδηλώνονται με επεισόδια που επιτείνονται με την υπνηλία. Συνήθως οι παροξυσμικές υπερκινήσιες εμφανίζονται απομονωμένες σε ένα άτομο παιδικής ηλικίας που είναι κατά τα άλλα φυσιολογικό, αλλά μπορεί να υπάρχει συνοσηρότητα με επιληψία ή άλλες παροξυσμικές καταστάσεις. Η θεραπεία μπορεί να είναι, ανάλογα με την συγκεκριμένη παροξυσμική υπερκίνηση, αντιεπιληπτικά φάρμακα ή βενζοδιαζεπίνες, ή και κετογόνος δίαιτα στην περίπτωση της PED που σχετίζεται με την ανεπάρκεια του μεταφορέα γλυκόζης.

Λέξεις ευρετηρίου: Υπερκινήσιες, συναντοπάθειες, μεταφορέας γλυκόζης, Επιληψία, Χορεία, Δυστονία

PAROXYSMAL DYSKINESIAS

Pons R.¹, Stefanis E. L.¹

¹ Department of Pediatrics, Hospital «Agia Sofia», Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens

² Department of Neurology, Hospital «Attikon», Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Paroxysmal dyskinesias are hyperkinetic conditions, usually of the form of dystonia or choreoathetosis, that appear repeatedly and paroxysmally, usually following specific stimuli. A number of etiologies, such as specific drugs, or metabolic, toxic, infectious or inflammatory conditions can lead to secondary paroxysmal dyskinesias. Here we refer to idiopathic, mostly familial forms of paroxysmal dyskinesias that have a genetic basis. They are divided into 3 main categories, based on the eliciting stimulus. These are: Paroxysmal Kinesogenic Dyskinesias (PKD), Paroxysmal Non-Kinesogenic Dyskinesias (PNKD) and Paroxysmal Exercise-Induced Dyskinesias (PED). In most cases, there is a correlation with the genetic defects that lead to the disease, in particular *PRRT2* (that encodes for the corresponding presynaptic protein) for PKD, *MR1* (that also encodes for the corresponding presynaptic protein) for PNKD, and *SLC2A1* (that encodes for the Glucose Transporter 1, Glut1, in the Central Nervous System) for PED. Nevertheless, there is some overlap, while other genetic defects may also play a role. Lately, paroxysmal dyskinesias due to *ADCY5* mutations have been included in the differential diagnosis of Paroxysmal Dyskinesias, as they characteristically worsen with sleepiness or relaxation. Usually paroxysmal Dyskinesias appear in a child who is otherwise normal, however there may be comorbidity with epilepsy or other paroxysmal conditions. Therapy is based on anticonvulsants and benzodiazepines, while in the case of PED due to Glut1 deficiency the ketogenic diet may also be helpful.

Key words: Dyskinesias, Synaptopathies, glucose transporter, epilepsy, chorea, dystonia

Παροξυσμικές καταστάσεις, όπου οι ασθενείς εμφανίζουν μια σειρά από ακούσιες κινήσεις στα πλαίσια υπερκινητικών διαταραχών, του τύπου της αθέτωσης, της χορειοαθέτωσης, της χορείας, είτε της δυστονίας, ονομάζονται Παροξυσμικές Υπερκινήσεις (paroxysmal dyskinesias). Έχουν αναγνωριστεί από παλαιά, αλλά οι Demirkiran και Jankovic (1) τις ταξινόμησαν σε 3 βασικές κατηγορίες, ανάλογα με το συνηθισμένο ερέθισμα που τις προκαλεί. Κατάσσονται λοιπόν σε: Παροξυσμικές κινησιογενείς υπερκινήσεις (Paroxysmal Kinesogenic Dyskinesias, PKDs), παροξυσμικές μη κινησιογενείς υπερκινήσεις (Paroxysmal non-Kinesogenic Dyskinesias, PNKDs), και Παροξυσμικές υπερκινήσεις επαγόμενες με την άσκηση (Exercise-Induced Dyskinesias, PEDs). Υπάρχει και μία τέταρτη κατηγορία, αυτή της Παροξυσμικής Υπνογενούς Υπερκινήσις (Paroxysmal Hypnogenic Dyskinesias, PHDs), που χαρακτηρίζεται από επεισόδια Υπερκινήσιών κατά την διάρκεια του ύπνου. Οι υπερκινήσεις αυτές είναι πολύ συχνές και έντονες, φτάνοντας μέχρι του σημείου να χαρακτηριστούν βαλθιστικές, εάν και μπορεί να έχουν και δυστονικό χαρακτήρα. Εάν και στην αρχή φάνηκε να μην συνοδεύονται από επιληπτικές εκφορτίσεις, πιο αναλυτικές καταγραφές έδειξαν ότι αποτελούν έκφραση επιληπτικής διαταραχής προερχομένης από έσω περιοχές των μετωπιαίων λοβών. Σήμερα λοιπόν θεωρούνται μια μορφή επιληψίας, που ταξινομείται ως «Αυτοσωμική επικρατούσα νυκτερινή μετωπιαία επιληψία» (Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy) (2).

Πρέπει να τονιστεί ότι, πέραν των 3 αυτών κλασσικών κατηγοριών Παροξυσμικών Υπερκινήσιών, που έχουν κληρονομική βάση, υπάρχει μία πλειάδα άλλων καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε επεισόδια Υπερκινήσιών. Για παράδειγμα, η μη κετωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση συνοδεύεται συχνά από μονόπλευρες χορειόμορφες ή βαλθιστικές κινήσεις. Χαρακτηριστικές παροξυσμικές δυστονίες μπορεί να εμφανιστούν στα πλαίσια απομυελινωτικής νόσου. Διάφορα φάρμακα, όπως τα νευροληπτικά, μπορεί να οδηγήσουν σε παροξυσμικές δυστονίες, ενώ έκθεση σε άλλα φάρμακα, όπως τα αντιεπιληπτικά, μπορεί να οδηγήσει σε χορεία ή δυστονία, και έκθεση σε διάφορες εξαρτησιογόνες ουσίες ή τοξίνες μπορεί να έχει παρόμοια αποτελέσματα. Μπορεί η αιτία να είναι λοιμώξεις, όπως στην παιδική ηλικία ο στρεπτόκοκκος, που οδηγεί στην χορεία του Sydenham, ή ο ιός HIV, είτε από μόνος του, στα πλαίσια της HIV εγκεφαλοπάθειας, είτε μέσω ευκαιριακών λοιμώξεων του νευρικού συστήματος, που μπορεί να οδηγήσει σε μια πλειάδα υπερκινητικών διαταραχών με παροξυσμικό χαρακτήρα. Αυτοάνοσες καταστάσεις, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την εγκεφαλοπάθεια σχετιζόμενη με αντισώματα έναντι LGI1, και παρανεοπλασματικά σύνδρομα μπορεί να οδηγήσουν σε χορειόμορφες ή δυστονικές υπερκινήσεις. Δεν πρέπει βέβαια να ξεχνάει κανείς την πιθανότητα οι παροξυσμικές υπερκινήσεις

να είναι ψυχογενούς αιτιολογίας. Όλες αυτές είναι καταστάσεις που πρέπει να τεθούν στην διαφορική διάγνωση υπερκινήσιών που είναι πρόσφατης εγκατάστασης και έχουν παροξυσμικό χαρακτήρα.

Εδώ θα αναφερθούμε μόνο στις 3 βασικές κατηγορίες Παροξυσμικών Υπερκινήσιών, αλλά και σε μία τέταρτη, τις Υπερκινητικές Διαταραχές οφειλόμενες σε μεταλλάξεις στο γονίδιο ADCY5, εάν και η κατηγοριοποίηση της τελευταίας αυτής κατάστασης δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένη. Πρέπει να τονιστεί ότι για κάθε κατηγορία υπάρχει ένας κυρίαρχος τύπος υποκείμενου γενετικού ελλείμματος και ερεθίσματος που εκλύει την κατάσταση, αλλά ότι υπάρχει και σημαντική αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στις κατηγορίες. Οι καταστάσεις αυτές έχουν συγγένεια με άλλες παροξυσμικές διαταραχές, ιδιαίτερα την επιληψία, αλλά και την ημικρανία, ειδικά την οικογενή ημιπληγική ημικρανία και την επαλάσουςα ημιπληγία της παιδικής ηλικίας, και την επεισοδιακή αταξία. Η φαινοτυπική ετερογένεια στην εκδήλωση μεταλλάξεων στο ίδιο γονίδιο, καθώς και η παρουσία πολλαπλών γενετικών ελλειμμάτων που προκαλούν τον ίδιο φαινότυπο, είναι έκδηλη από μία μεγάλη μελέτη που έγινε πρόσφατα σε 145 οικογένειες με παροξυσμικές δυσκινήσεις και περιστατικά με επεισοδιακή αταξία ή ημιπληγική ημικρανία. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι τα 3 βασικά γονίδια για τις Παροξυσμικές Υπερκινήσεις θα πρέπει να ελέγχονται σε όλες τις περιπτώσεις, ανεξαρτήτως του ακριβούς φαινοτύπου. Περίπου τα μισά περιστατικά παρέμειναν χωρίς μοριακή διάγνωση, υποδηλώνοντας ότι υπάρχουν περαιτέρω γονιδιακοί τόποι που δεν έχουν ακόμη ανακαλυφθεί (3). Υπάρχουν πάντως κάποιες βασικές συσχετίσεις φαινοτύπου-γονοτύπου που θα αναλυθούν κατωτέρω. Ακόμη και τελευταίες μελέτες καταδεικνύουν ότι ο διαχωρισμός των παροξυσμικών υπερκινήσιών σε κατηγορίες ανάλογα με το εκλυτικό αίτιο είναι βάσιμος, και μπορεί να οδηγήσει σε έναν αλγόριθμο επιλογής ελέγχου συγκεκριμένων γονιδίων κατά σειρά προτεραιότητας (4). Οι ίδιοι ερευνητές προτείνουν ένα καινούργιο σύστημα ταξινόμησης των παροξυσμικών υπερκινήσιών, βασισμένο και στην κλινική εικόνα και το γενετικό υπόβαθρο.

Παροξυσμικές Κινησιογενείς Υπερκινήσεις

Εμφανίζονται κλασσικά στην παιδική ηλικία ως αιφνίδιας εγκατάστασης δυστονικά επεισόδια, που μπορεί να έχουν και χορειο-αθετωσικό χαρακτήρα. Το πιο τυπικό χαρακτηριστικό αποτελεί το γεγονός ότι εκλύονται μετά από κίνηση, που τυπικά αποτελεί μια γενικευμένη κίνηση του κορμού, όπως έγερση, περπάτημα, ή τρέξιμο. Σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί ένα απότομο ακουστικό, απτικό ή οπτικό ερέθισμα, η υπέρπνοια, ή η παρατεταμένη άσκηση να αποτελέσουν εκλυτικό παράγοντα. Τυπικά, τα επεισόδια διαρκούν λίγα δευτερόλεπτα, έως και 5 λεπτά, και μπορεί να συμβούν πολλές φορές μέσα στην ημέρα. Το άγχος

και η κούραση μπορεί να αυξήσουν την συχνότητα των κρίσεων. Οι ασθενείς κατά την διάρκεια της κρίσης διατηρούν καλό επίπεδο συνείδησης, παρ' ό,τι μπορεί να επηρεαστεί η δυνατότητα να εκφέρουν λόγο, και δεν παρουσιάζουν μετακριτικά φαινόμενα (2).

Πολύ συχνά, στα 2/3 των περιπτώσεων, υπάρχει σαφές οικογενειακό ιστορικό, του τύπου της αυτοσωμικής επικρατούσας κληρονομικότητας, αλλά το 1/3 των περιστατικών είναι σποραδικά. Η κατάσταση είναι πολύ πιο συχνή σε αγόρια, σε μια αναλογία 4/1 με τα κορίτσια. Τα επεισόδια παρουσιάζουν μία τάση ύφεσης με την ηλικία, έτσι ώστε μετά την 3^η ή 4^η δεκαετία ζωής σε σημαντικό ποσοστό να υπάρχει ακόμη και πλήρης ύφεση (2).

Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η διασύνδεση, σε πολυπληθή επίπεδα, των παροξυσμικών κινησιογενών υπερκινησιών με την επιληψία. Οι κλασικές παροξυσμικές κρίσεις της κινησιογενούς υπερκινησίας μπορεί να διαχωριστούν από επιληπτικό φαινόμενο επί τη βάση της κλασικής φαινομενολογίας, που είναι δυστονική-χοραιοαθετωσική, της διατήρησης του επιπέδου συνείδησης και της απουσίας μετακριτικής κατάστασης. Παρ' όλα αυτά, ο παροξυσμικός χαρακτήρας των επεισοδίων είχε οδηγήσει παλαιότερους μελετητές να καταλήξουν ότι τα φαινόμενα αυτά είναι επιληπτικά. Παρ' ό,τι αυτό δεν ισχύει για τα κλασικά περιστατικά της παροξυσμικής κινησιογενούς υπερκινησίας, νεότερα δεδομένα από την γενετική έχουν προσδώσει μια επιπλέον διασύνδεση με την επιληψία. Συγκεκριμένα, έχει ανακαλυφθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό περιστατικών, όχι μόνο με την κλασική μορφή της παροξυσμικής κινησιογενούς υπερκινησίας, αλλά και με καλοήθεις οικογενείς βρεφικές Επιληπτικές Κρίσεις (Benign Familial Infantile Seizures, BFIS), εμφανίζει μεταλλάξεις στο γονίδιο proline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2). Μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο εμφανίζονται σε μια κατάσταση που συγκεράζει και τους δύο φαινοτύπους, τους Βρεφικούς Σπασμούς με Χοραιοαθέτωση (Infantile Convulsion with Choreoathetosis (ICCA)). Είναι λοιπόν μια κλασική περίπτωση όπου μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικούς φαινοτύπους. Αυτή η φαινοτυπική ετερογένεια δεν έχει εξηγηθεί. Επιπλέον, μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό μπορεί σπάνια να βρεθούν σε περιστατικά με άλλες μορφές παροξυσμικών υπερκινησιών, η οποία περιστατικά με αφαιρετικές κρίσεις, πυρετικούς σπασμούς, ή επεισοδιακή αταξία. Οι μεταλλάξεις που έχουν βρεθεί, που κατά κανόνα είναι σημειακές, θεωρείται ότι οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας της PRRT2 πρωτεΐνης (5).

Η πρωτεΐνη PRRT2 φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα εύρυθμης λειτουργίας της σύναψης, δρώντας προσυναπτικά. Φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία της γλυταματεργικής σύναψης, ρυθμίζοντας την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή. Σε μοντέλα όπου αποσιωπείται η έκφραση της

PRRT2 φαίνεται να πάσχει η σύζευξη της εισροής

ιόντων ασβεστίου με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Σε περιπτώσεις που η αποσιώπηση γίνεται σε πιο πρώιμα αναπτυξιακά στάδια, μπορεί να υπάρχουν και διαταραχές στη νευρωνική μετανάστευση ή τον σχηματισμό της σύναψης (5).

Πιο πρόσφατα ακόμη, έχουν ανακαλυφθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο *SCN8A* σε ασθενείς στο φάσμα των Παροξυσμικών Κινησιογενών Υπερκινησιών-ICCA-BFIS. Σε μία περίπτωση όπου έγινε ΗΕΓγραφική καταγραφή κατά την διάρκεια επεισοδίου δυστονίας-χοραιοαθέτωσης καταγράφηκαν επιληπτικές εκφορτίσεις, υποδηλώνοντας ότι ορισμένες φορές τέτοια φαινόμενα μπορεί να είναι επιληπτικά. Ασθενείς με μεταλλάξεις στο *SCN8A* μπορεί να εμφανίσουν προϋούσα νοτική έκπτωση και μία σειρά από άλλες επιληπτικές καταστάσεις, χωρίς καλή ανταπόκριση στην θεραπεία, καταδεικνύοντας μια σαφή διαφοροποίηση από περιστατικά με μεταλλάξεις στο *PRRT2*, που εμφανίζουν την κλασική εικόνα της Παροξυσμικής Κινησιογενούς Υπερκινησίας. Οι μεταλλάξεις στο *SCN8A* εμφανίζονται συνήθως *de novo* και είναι σημειακές. Στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγούν σε αύξηση της δραστηριότητας του κωδικοποιούμενου διαύλου Νατρίου NaV1.6, που είναι σημαντικός για της έναρξη και εξάπλωση του δυναμικού ενεργείας κατά μήκος του νευράξονα. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου αντίθετα μεταλλάξεις οδηγούν σε ασταθή πρωτεΐνη, οπότε μπορεί να παίζει ρόλο σε μερικές περιπτώσεις και η απώλεια λειτουργίας του διαύλου. Εάν και δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση φαινοτύπου με γονότυπο, φαίνεται ότι ο υπερδραστήριος δίαυλος οδηγεί σε εικόνα επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας, ενώ ο υποδραστήριος οδηγεί σε φαινότυπο ψυχοκινητικής καθυστέρησης (5).

Η θεραπεία της παροξυσμικής κινησιογενούς υπερκινησίας αντικατοπτρίζει την συνάφεια με την επιληψία. Τα φάρμακα εκλογής είναι η καρβαμαζεπίνη ή η φαινυτοΐνη, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν και άλλα αντι-επιληπτικά φάρμακα. Συνήθως οι δόσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται είναι αρκετά χαμηλότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην επιληψία. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι αποτελεσματικά και στις περιπτώσεις όπου οι κινησιογενείς Υπερκινησίες είναι δευτεροπαθείς (2).

Παροξυσμικές Μη κινησιογενείς Υπερκινησίες

Οι παροξυσμικές μη κινησιογενείς υπερκινησίες εμφανίζονται και αυτές συνήθως από την παιδική ηλικία. Η βασική διαφορά με την προηγούμενη κατάσταση των Κινησιογενών Υπερκινησιών είναι ότι στην συγκεκριμένη περίπτωση το εκλυτικό αίτιο είναι διαφορετικό. Καταστάσεις όπου μπορεί να επέλθει συναισθηματική φόρτιση, κατανάλωση αλκοόλ ή καφέ, το στρες, η κόπωση, εκλύουν τις κρίσεις. Η κατανάλωση καφέ ή αλκοόλ είναι οι πιο χαρακτηριστικοί εκλυτικοί παρά-

γοντες. Και οι Παροξυσμικές Μη Κινησιογενείς Υπερκινησιότητες έχουν χαρακτήρα δυστονίας ή χορείας. Συχνά αυτά τα χαρακτηριστικά εμφανίζονται ταυτόχρονα. Εάν επηρεαστεί σημαντικά και το πρόσωπο, μπορεί να έχουμε σοβαρή δυσαρθρία, ή ακόμη και αναρθρία. Διαρκούν συνήθως λίγα λεπτά, αλλά μπορεί να διαρκέσουν και μερικές ώρες, συνεχώς μέσα σε μία ημέρα. Η συχνότητα των επεισοδίων ποικίλλει, αλλά είναι πολύ αραιότερα από τα επεισόδια των Παροξυσμικών Κινησιογενών Υπερκινησιών (2).

Μεταλλάξεις στην συγκεκριμένη κατάσταση έχουν βρεθεί στο γονίδιο *myofibrillogenesis regulator 1 (MR-1)*, το οποίο έχει και την εναλλακτική ονομασία *PNKD*. Στην περίπτωση που υπάρχει μετάλλαξη, υπάρχει πάντα οικογενειακό ιστορικό, του τύπου της αυτοσωμικής επικρατούσας κληρονομικότητας, και η έκλυση των επεισοδίων με αλκοόλ ή καφέ είναι πολύ χαρακτηριστική. Ορισμένα από τα περιστατικά με μεταλλάξεις στο *MR-1* γονίδιο εμφανίζουν και ημικρανίες, ένα άλλο παροξυσμικό φαινόμενο, αλλά όχι επιληψία. Περιστατικά χωρίς μεταλλάξεις στο *MR-1* μπορεί να έχουν πιο άτυπη εικόνα (2,5). Περιστατικά με μεταλλάξεις στο *MR-1* έχουν αναφερθεί και στον Ελληνικό πληθυσμό (6).

Δεν είναι πολλά πράγματα γνωστά για την πρωτεΐνη MR1 που κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο, πάντως η νευρωνική ισομορφή MR1L εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στα βασικά γάγγλια. Η πρωτεΐνη MR1 έχει υψηλή ομολογία με την human hydroxyacylglutathione hydrolase (HAGH), που συμμετέχει στην αποτοξίνωση του οργανισμού από την τοξίνη methylglyoxal, η οποία υπάρχει σε καφέ και αλκοόλ και μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες. Η ομολογία αυτή συνέδεσε τη νόσο στο μοριακό επίπεδο με τα συνήθη εκλυτικά αίτια, αλλά φαίνεται ότι τελικά η ιστορία είναι κάπως διαφορετική, καθώς έκφραση της MR1L δεν επαναφέρει την δραστικότητα της απύσας HAGH σε νευρωνικές καλλιέργειες. Αντίθετα, φαίνεται ότι και η MR1L, όπως και η PRRT2, διαδραματίζει ρόλο στην συναπτική λειτουργία. Συγκεκριμένα, δρώντας στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης, συνδέεται με τα Rab3-interacting molecules (RIMs), που αποτελούν ρυθμιστές της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών στον προσυναπτικό νευρώνα. Φαίνεται ότι οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες, όταν είναι απύσας η MR1, γίνονται υπερδραστήριοι και απελευθερώνουν πιο εύκολα ντοπαμίνη μετά από έκθεση σε αλκοόλ ή καφεΐνη, προσδίδοντας μία σύνδεση με τα συχνά εκλυτικά αίτια στην κλινική πράξη (5).

Μεταλλάξεις και σε ένα άλλο γονίδιο έχουν συνδεθεί με φαινότυπο PNKD. Πρόκειται για το γονίδιο *KCNMA1*, που κωδικοποιεί για την υποομάδα ενός διαύλου καλίου που εξαρτάται από το ασβέστιο (calcium-activated potassium channel). Στις πολύ σπάνιες οικογένειες που έχουν αναφερθεί, η κληρονομικότητα είναι πάλι αυτοσωμική επικρατούσα, ο φαινότυπος της εκδήλωσης των κρίσεων είναι παρό-

μοιος με την κλασική PNKD, αλλά συνυπάρχουν είτε επιληψία είτε διαταραχές ψυχοκινητικής ανάπτυξης, κάτι που δεν συμβαίνει στην κλασική PNKD (5).

Η θεραπεία στην PNKD μπορεί να μην είναι απαραίτητη όταν τα επεισόδια είναι πολύ αραιά. Οι βενζοδιαζεπίνες, ιδιαίτερα η κλοναζεπάμη, μπορεί να είναι αποτελεσματικές, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθούν και ακεταζολαμίδα ή αντιχολινεργικά φάρμακα. Σε μερικές περιπτώσεις έχει υπάρξει ικανοποιητική ανταπόκριση και σε αντιεπιληπτικά φάρμακα. Η κατάσταση γενικά βαίνει βελτιούμενη με την ηλικία, όπως και στην περίπτωση της Παροξυσμικής Κινησιογενούς Υπερκινησίας (2,5,6).

Παροξυσμικές Υπερκινησιότητες επαγόμενες με την άσκηση

Τα επεισόδια εδώ, που έχουν τον φαινότυπο της δυστονίας (που μπορεί να έχει χαρακτήρα ημιδυστονίας) και σπανιότερα χορειοσθέτωσης, και είναι διαρκείας λίγων λεπτών έως 2 ωρών, εκλύονται μετά από παρατεταμένη άσκηση, με έναρξη σε άτομα παιδικής ηλικίας. Η συχνότητα των επεισοδίων ποικίλλει ανάλογα και με την έκθεση στον εκλυτικό παράγοντα, γενικά όμως είναι παρόμοια με την PNKD. Διαχωρίζεται από την PNKD κατά βάση λόγω της διαφοράς του εκλυτικού παράγοντα (2,5). Μπορεί να προκύψει διαγνωστικό πρόβλημα διαχωρισμού της οντότητας αυτής από την Δυστονία που ανταποκρίνεται στην λεβοντόπα (Dopa Responsive Dystonia, DRD), που κλασικά εμφανίζει ημερήσια διακύμανση που μπορεί να προσλάβει παροξυσμικό χαρακτήρα, ή και τον Νεανικό Παρκινσονισμό, που μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά με δυστονικά επεισόδια κατά την άσκηση (7).

Η κληρονομικότητα είναι αυτοσωμική επικρατούσα, ορισμένες φορές όμως μπορεί να μην είναι εμφανής, καθώς η διεισδυτικότητα δεν είναι πλήρης. Οι πάσχοντες μπορεί να είναι κατά τα άλλα φυσιολογικοί, χωρίς άλλη παθολογία, αλλά μπορεί και να εμφανίζουν διαταραχές στο φάσμα του φαινοτύπου της ανεπάρκειας του μεταφορέα γλυκόζης (Glucose Transporter 1 (GLUT1) Deficiency). Πρόκειται για τον μεταφορέα που μεταφέρει την γλυκόζη μέσα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *SLC2A1*. Οι μεταλλάξεις οδηγούν σε μερική ή πλήρη απώλεια της λειτουργίας του μεταφορέα, με αποτέλεσμα ελαφρύτερη ή βαρύτερη σημειολογία αντίστοιχα (8). Στην πλήρη του έκφραση το σύνδρομο περιλαμβάνει επιληπτικές κρίσεις, συνήθως αφαιρετικού τύπου, νοντική υστέρηση, καθώς και πυραμιδική, εξωπυραμιδική και παρεγκεφαλιδική σημειολογία. Εκδηλώσεις από το εξωπυραμιδικό σύστημα συμπεριλαμβάνουν Παρκινσονισμό, δυστονία ή χορεία, που έχουν μόνιμο, μη παροξυσμικό χαρακτήρα (9). Πρόσφατα, έχουν περιγραφεί σε περιστατικά με ανεπάρκεια GLUT1 συγκεκριμένου τύπου παροξυσμι-

κές κινήσεις οφθαλμών και κεφαλής προς την ίδια κατεύθυνση, κινήσεις που είναι χαρακτηριστικές και θέτουν την υποψία του συνδρόμου (10). Στα πιο ήπια περιστατικά μπορεί οι Παροξυσμικές Υπερκινησίες να είναι η μόνη εκδήλωση. Σε υποψία της διάγνωσης εκτελείται οσφυονωτιαία παρακέντηση, που αναδεικνύει υπογλυκορραχία. Επιβεβαίωση της διάγνωσης μπορεί να γίνει με μοριακό έλεγχο για μεταλλάξεις στο γονίδιο *SLC2A1*, είτε με έλεγχο της δραστηριότητας του μεταφορέα σε ερυθρά αιμοσφαίρια (8).

Πέρα από την συμπτωματική θεραπεία για τα επιμέρους συμπτώματα της νόσου, υπάρχει και αιτιολογική θεραπεία αντιμετώπισης με κετογόνο δίαιτα, έτσι ώστε η προσφορά των μεταβολικών αναγκών του εγκεφάλου να καλύπτεται εν μέρει από τον κύκλο των λιπαρών οξέων, και να μην βασίζεται τόσο η εγκεφαλική δραστηριότητα στην ελλειμματική γλυκόζη. Η κετογόνος δίαιτα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των φαινομένων του συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένων των παροξυσμικών υπερκινησιών (8,9).

Παροξυσμικές Υπερκινησίες σχετιζόμενες με μεταλλάξεις στο γονίδιο *ADCY5*

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *ADCY5* περιγράφηκαν για πρώτη φορά σε ασθενείς με το σύνδρομο της Αυτοσωμικής επικρατούσας οικογενούς υπερκινησίας και μυοκυμίας προσώπου (Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia) (11). Με την περιγραφή και επιπλέον περιστατικών με μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχει φανεί ότι το φάσμα του φαινοτύπου είναι ευρύτερο. Η έναρξη είναι στην παιδική ή εφηβική ηλικία, συνήθως με χορειόμορφες-αθետωσικές κινήσεις ακρομελικά, που μπορεί να επεκτείνονται στο πρόσωπο. Μπορεί όμως ο φαινότυπος να είναι αυτός της καλοήθους κληρονομικής χορείας, του οικογενούς μυόκλονου, της αυτοσωμικής επικρατούσας χορείας και δυστονίας, ή της Παροξυσμικής Υπερκινησίας (12). Ο τελευταίος αυτός φαινότυπος μπορεί να προκαλέσει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με τις άλλες παροξυσμικές υπερκινησίες. Σε αντίθεση όμως με τις κλασικές PKD και PNKD οι ασθενείς δεν είναι συνήθως ασυμπτωματικοί κατά το μεσοδιάστημα μεταξύ των επεισοδίων, αλλά παρουσιάζουν κάποια μορφή υπερκινητικής διαταραχής που έχει διακυμάνσεις. Κάτι που έχει προκύψει από τις μετέπειτα μελέτες είναι ότι οι καταστάσεις που εκλύουν τα επεισόδια σχετίζονται με τον ύπνο και ότι πολύ συχνά η νόσος μπορεί να είναι σποραδική, λόγω *de novo* μεταλλάξεων. Συγκεκριμένα, η υποκείμενη κινητική διαταραχή, πιο συχνά χορειόμορφη, επιδεινώνεται κατά την διάρκεια της υπνηλίας, ενώ οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν επεισόδια κατά την έγερση από τον ύπνο τις πρώτες πρωινές ώρες. Μπορεί να συνυπάρχει κορμική υποτονία, υπέρταση των άκρων, δυσκολία στην προς τα άνω ενατένιση και νυχτική υστέρηση (12,13). Επομένως, εδώ ένα βασικό στοιχείο που θα θέσει την κλινική

υποψία είναι η χαρακτηριστική επιδείνωση της υπερκινητικής διαταραχής σε καταστάσεις όπου ο ασθενής είναι σε φάση υπνηλίας-χαλάρωσης. Πρόσφατα, έχουν περιγραφεί περιστατικά και στον Ελληνικό πληθυσμό με αντίστοιχη κλινική εικόνα (14).

Το γονίδιο *ADCY5* κωδικοποιεί για την αντίστοιχη πρωτεΐνη, Adenylate Cyclase 5, που αποτελεί την βασική αδενυλική κυκλάση που μετουσιώνει ερεθίσματα που επιδρούν στους υποδοχείς ντοπαμίνης σε παραγωγή cAMP. Κατά πόσον οι μεταλλάξεις οδηγούν σε μερική απώλεια ή σε ενίσχυση της δράσης της πρωτεΐνης είναι αμφιλεγόμενο. Είναι ενδιαφέρον πάντως ότι σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί μωσαικισμός στην έκφραση της μετάλλαξης, με αποτέλεσμα πιο ήπιο φαινότυπο (13,15).

Όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση, η κλοναζεπάμη έχει δώσει τα πιο θετικά αποτελέσματα. Πρέπει να τονιστεί ότι και αυτή η κατάσταση έχει την τάση της καλύτερης στην ενήλικη ζωή, επομένως μπορεί να μην απαιτηθεί χρόνια θεραπεία (13).

Συμπέρασμα

Οι γενετικές Παροξυσμικές Υπερκινησίες αποτελούν μια δύσκολη διαγνωσική κλινική οντότητα, ειδικά όταν δεν υπάρχει κληρονομικό ιστορικό. Μετά από αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών θα πρέπει ο κλινικός Νευρολόγος να τις υποψιαστεί και να διενεργήσει τον αντίστοιχο γενετικό έλεγχο σε εξειδικευμένα κέντρα. Ο ρόλος του Νευρολόγου ενηλίκων μπορεί να είναι η λεπτομερής εξέταση και λήψη ιστορικού των γονιών ενός πάσχοντα, με την γνώση ότι τα συμπτώματα και σημεία στην ενήλικη ζωή μπορεί να είναι πολύ αβληχρά. Σε ενηλίκους που εμφανίζονται αδιάγνωστοι στον κλινικό Νευρολόγο με αντίστοιχη συμπτωματολογία πρέπει να διερευνηθεί από το ιστορικό κατά πόσον η κατάσταση είχε έναρξη στην παιδική ηλικία, κάτι που θα ενισχύσει ιδιαίτερα την υποψία ότι πρόκειται για γενετικώς καθορισμένη παροξυσμική υπερκινησία. Η ακριβής κλινική και μοριακή διάγνωση των ασθενών μπορεί να θέσει τις βάσεις για μελλοντικές στοχευμένες θεραπείες.

Βιβλιογραφία

1. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 1995 Oct;38: 571-9.
2. Sohn YH, Lee PH. Paroxysmal choreodystonic disorders. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 100. 2011. pp. 367-73
3. Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, Labrum R, Erro R, Meyer E, Xiromerisiou G, Stamelou M, Walker M, Kullmann D, Warner T, Jarman P, Hanna M, Kurian MA, Bhatia KP, Houlden H. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain*. 2015 Dec;138(Pt 12):3567-80.

4. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord*. 2014 Aug;29(9):1108-16.
5. Erro R, Bhatia KP, Espay AJ, Striano P. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: Channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov Disord*. 2017 Mar;32(3):310-318.
6. Pons R, Cuenca-León E, Miravet E, Pons M, Xaidara A, Youroukos S, Macaya A. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia due to a PNKD recurrent mutation: report of two Southern European families. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Jan;16(1):86-9.
7. Bozi M, Bhatia KP. Paroxysmal exercise-induced dystonia as a presenting feature of young-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Dec;18(12):1545-7.
8. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. *Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS)*. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Apr;13(4):342.
9. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord*. 2010 Feb 15;25(3):275-81.
10. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, De Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology*. 2017 Mar 24. [Epub ahead of print].
11. Chen YZ, Matsushita MM, Robertson P, Rieder M, Girirajan S, Antonacci F, Lipe H, Eichler EE, Nickerson DA, Bird TD, Raskind WH. Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia: single exome sequencing identifies a mutation in adenylyl cyclase 5. *Arch Neurol*. 2012 May;69(5):630-635.
12. Chang FC, Westenberger A, Dale RC, Smith M, Pall HS, Perez-Dueñas B, Grattan-Smith P, Ouvrier RA, Mahant N, Hanna BC, Hunter M, Lawson JA, Max C, Sachdev R, Meyer E, Crimmins D, Pryor D, Morris JG, Münchau A, Grozeva D, Carss KJ, Raymond L, Kurian MA, Klein C, Fung VS. Phenotypic insights into ADCY5-associated disease. *Mov Disord*. 2016 Jul;31(7):1033-40.
13. Chen YZ, Friedman JR, Chen DH, Chan GC, Bloss CS, Hisama FM, Topol SE, Carson AR, Pham PH, Bonkowski ES, Scott ER, Lee JK, Zhang G, Oliveira G, Xu J, Scott-Van Zeeland AA, Chen Q, Levy S, Topol EJ, Storm D, Swanson PD, Bird TD, Schork NJ, Raskind WH, Torkamani A. Gain-of-function ADCY5 mutations in familial dyskinesia with facial myokymia. *Ann Neurol*. 2014 Apr;75(4):542-9.
14. Carecchio M, Mencacci NE, Iodice A, Pons R, Panteghini C, Zorzi G, Zibordi F, Bonakis A, Dinopoulos A, Jankovic J, Stefanis L, Bhatia KP, Monti V, R'Bibo L, Veneziano L, Garavaglia B, Fusco C, Wood N, Stamelou M, Nardocci N. ADCY5-related movement disorders: frequency, disease course and phenotypic variability in a cohort of paediatric patients. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2017, in press
15. Chen DH, Méneret A, Friedman JR, Korvatska O, Gad A, Bonkowski ES, Stessman HA, Doummar D, Mignot C, Anheim M, Bernes S, Davis MY, Damon-Perrière N, Degos B, Grabli D, Gras D, Hisama FM, Mackenzie KM, Swanson PD, Tranchant C, Vidailhet M, Winesett S, Trouillard O, Amendola LM, Dorschner MO, Weiss M, Eichler EE, Torkamani A, Roze E, Bird TD, Raskind WH. ADCY5-related dyskinesia: Broader spectrum and genotype-phenotype correlations. *Neurology*. 2015 Dec 8;85(23):2026-35.