

Η ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΔΥΣΤΟΝΙΩΝ

Ηρώ Μπούρα, Κλεάνθη Σπανάκη

Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης

Περίληψη

Η κλινική εξέταση και η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενή με δυστονία αποτελεί πρόκληση για τον νευρολόγο. Για το λόγο αυτό, πολυάριθμες προσπάθειες οργάνωσης της φαινομενολογίας και της νοσολογίας της δυστονίας σε ένα πρακτικό και χρήσιμο σύστημα ταξινόμησης έχουν δημοσιευθεί. Το 2013, ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των δυστονιών προτάθηκε, το οποίο φιλοδοξεί να διορθώσει τις αδυναμίες των παλαιότερων. Η βάση αυτού του αναθεωρημένου συστήματος ταξινόμησης εξακολουθεί να στηρίζεται στη φαινομενολογία της δυστονίας, δίνοντας, ωστόσο, βάρος στην επίτευξη μίας συνδρομικής προσέγγισης για την καθοδήγηση της διάγνωσης. Η συνεχώς αυξανόμενη κατανόηση της αιτιολογικής βάσης της δυστονίας, λόγω των σημαντικών εξελίξεων στον τομέα της νευροαπεικόνισης, της παθολογοανατομίας και της γενετικής, επέβαλαν την αναβάθμιση του συστήματος ταξινόμησης της, με την προσάρτηση του αιτιολογικού άξονα στον κλινικό, ώστε να κατευθυνθεί διαγνωστικά ο κλινικός ιατρός και να χρησιμοποιεί κοινούς όρους με τον ερευνητή. Η παρούσα εργασία αποτελεί μια προσπάθεια παρουσίασης της νέου συστήματος ταξινόμησης της δυστονίας και της κριτικής που αυτό έχει δεχθεί.

Λέξεις ευρετηρίου: δυστονία, ταξινόμηση, ορισμός, κινητικές διαταραχές

THE NEW CLASSIFICATION OF DYSTONIA

Iro Boura, Cleanthe Spanaki

University Hospital of Heraklion, Neurology Department

Abstract

Clinical examination and diagnostic approach of the patient who suffers from dystonia remains a challenge. In the past, numerous efforts have been made until currently to organize the phenomenology and nosology of dystonia in a practical and useful way. In 2013, a new classification system was suggested by the Movement Disorders Society as an attempt to address weaknesses of previous systems. This updated scheme was still based on the phenomenology of dystonia, emphasizing, however, a more syndromic approach to guide diagnosis. Due to the growing understanding of the underlying mechanisms of dystonia using neuroimaging methods, pathology and genetics, an etiological axis was introduced to this new system in addition to the classic clinical one, in order to the diagnostic approach and provide a common language between clinicians and researchers. Here we present the latest classification system of dystonia, along with the criticism it has received.

Key words: dystonia, classification, definition, movement disorders

Εισαγωγή

Δυστονία είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα κινητικό φαινόμενο, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη σύσπαση κάποιων ομάδων μυών, με αποτέλεσμα αφύσικες στάσεις ή παθολογικές κινήσεις [1]. Ταυτόχρονα, όμως, χρησιμοποιείται και για την περιγραφή μιας ετερογενούς οικογένειας νοσημάτων, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων αποτελεί το συγκεκριμένο κινητικό φαινόμενο.

Οι πρώτες απόπειρες περιγραφής του εν λόγω κινητικού φαινομένου χρονολογούνται από τις αρχές του 19^{ου} αιώνα, με τον όρο «δυστονία» να χρησιμοποιείται για πρώτη φορά το 1911 από τον Oppenheim [2]. Στα χρόνια που ακολούθησαν, η καλύτερη κατανόηση των κλινικών εκδηλώσεων και της αιτιολογίας της δυστονίας οδήγησε σε πολλαπλές τροποποιήσεις, τόσο της περιγραφής των διαφορετικών μορφών δυστονίας, όσο και του τρόπου οργάνωσης της πληθώρας των νοσολογικών οντοτήτων στις οποίες αναφέρεται ο όρος [2]. Ωστόσο, η ανάγκη δημιουργίας ενός ενιαία αποδεκτού ορισμού και ενός συστήματος ταξινόμησης που θα αποτελούσε οδηγό ορθής διαγνωστικής προσέγγισης, πρόγνωσης και θεραπείας και ταυτόχρονα θα συμπεριελάμβανε υποκείμενους αιτιολογικούς μηχανισμούς, παρέμενε επιτακτική.

Το 2013, υπό την καθοδήγηση μιας επιτροπής εξειδικευμένων ερευνητών (Consensus Committee) της Movement Disorders Society (MDS), ο ορισμός της δυστονίας διαμορφώθηκε ως εξής:

«Η δυστονία είναι ένα υπερκινητικό φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, εμμένουσες ή διαλείπουσες, που μπορεί να προκαλούν παθολογικές, συχνά επαναλαμβανόμενες, κινήσεις ή στάσεις ή και τα δύο». Οι δυστονικές κινήσεις και στάσεις χαρακτηρίζονται από στερεοτυπία, καθώς ακολουθούν ένα συγκεκριμένο μοτίβο, έχουν στροφικό χαρακτήρα, και μπορεί να είναι τρομώδεις. Η δυστονία, ειδικά στην αρχική της εκδήλωση, εκλύεται ή επιδεινώνεται με τις εκούσιες κινήσεις και μπορεί να συνοδεύεται από επέκταση της ενεργοποίησης μυών και σε ομάδες που φυσιολογικά δε χρειάζεται να συμμετέχουν στην κίνηση (overflow muscle activation) [3].

Πίνακας 1. Παραδείγματα ψευδοδυστονιών

• Απόκλιση κεφαλής (παθήσεις αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, πάρεση τροχιλιακού νεύρου, εξεργασία οπίσθιου κρανιακού βόθρου ή οπισθοφαρυγγικού χώρου)	
• Δυστονικά (τονικά) τικ	• Καμπτοκορμία, σκολίσωση
• Δυσπλησία Arnold-Chiari	• Τονικές επιληπτικές κρίσεις
• Σύνδρομο Δύσκαμπτου Ανθρώπου (Stiff - personsyndrome)	• Τετανία (υπασβεσταιμία, υπομαγνησισαμία, αλκάλωση)
• Νευρομυϊκές παθήσεις (νευρομυοτονία – σύνδρομο Isaac, μυοτονία, φλεγμονώδεις μυοπάθειες, νόσος εναπόθεσης γλυκογόνου)	
• Ρευματολογικές και μυοσκελετικές παθήσεις (εξάρθρωση ατλαντο-αξονικής άρθρωσης, συγκάμψεις Dupuytren)	
• Ψευδο-αθέτωση	• Σύνδρομο Sandifer
• Σύνδρομο Satoyoshi	• Συγγενές σύνδρομο Klippel-Feil

Φαινομενολογία δυστονιών

Η διάγνωση της δυστονίας είναι κατά βάση κλινική [4-6]. Αναγνωρίζεται σχετικά εύκολα, εφόσον εκδηλώνεται με την τυπική της μορφή. Ωστόσο, ήπιες εκδηλώσεις μπορεί να διαφύγουν της προσοχής, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται σημαντικές καθυστερήσεις στη διάγνωση [7-9]. Η μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια της δυστονίας και η παρουσία καταστάσεων που τη μιμούνται (ψευδοδυστονίες) (Πίνακας 1), επιτείνουν περαιτέρω το πρόβλημα [10]. Η πραγματική δυστονία συνοδεύεται από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που δεν παρατηρούνται στις ψευδοδυστονίες, και καλό είναι να αναζητούνται κατά την κλινική εξέταση (Πίνακας 2).

Ταξινόμηση δυστονιών

Η πρώτη απόπειρα ταξινόμησης των δυστονιών έγινε το 1976 και συνίστατο στην απλουστευμένη διαφοροποίησή τους σε πρωτοπαθείς (primary), δευτεροπαθείς (secondary), και ψυχογενείς (psychological) [11]. Εκτοτε ακολούθησαν διάφορες αναθεωρήσεις, με πιο πρόσφατη αυτή του 2013 υπό την αιγίδα της MDS, η οποία και παρατίθεται στο παρόν κείμενο [3]. Η εν λόγω ταξινόμηση εξυπηρετεί διπλό σκοπό: α) τη φαινοτυπική κατηγοριοποίηση της δυστονίας, ώστε να διευκολύνει το νευρολόγο στην καθημερινή κλινική πράξη (Άξονας I), και β) την αιτιολογική της κατηγοριοποίηση, συνδέοντας έτσι την κλινική πρακτική με το πεδίο της έρευνας (Άξονας II).

Οι δύο άξονες της νέας ταξινόμησης αναλύονται σε επιμέρους βραχίονες (Πίνακας 3), και αποσκοπούν στη δόμηση μιας οργανωμένης και μεθοδικής διαγνωστικής προσέγγισης του δυστονικού ασθενή (Πίνακας 7).

A. Κλινικός άξονας

Ο κλινικός άξονας περιλαμβάνει την περιγραφή της φαινομενολογίας της δυστονίας, εστιάζοντας σε τέσσερις βασικές παραμέτρους: την ηλικία έναρξης, την τοπογραφία, τη σχέση της με το χρόνο, και τις συνοδές εκδηλώσεις.

Πίνακας 2. Κινητική φαινομενολογία τυπική για τη δυστονία [3]

Εκούσια κίνηση (Voluntary action)	Η δυστονία, ιδίως στα αρχικά στάδια, εκλύεται ή επιδεινώνεται με την έναρξη μιας εκούσιας, σκόπιμης, στοχο-κατευθυνόμενης κίνησης ή κατά τη διατήρηση μιας θέσης/στάσης ενάντια στη βαρύτητα.
Δυστονικός τρόμος (Dystonic tremor)	Πρόκειται μια ταλαντωτική, ρυθμική, αν και συχνά ασυνεχή και ακανόνιστη, στερεότυπη κίνηση, η οποία παράγεται από τη σύσπαση των δυστονικών μυών, και συχνά επιτείνεται από την προσπάθεια που κάνει ο ασθενής να διατηρήσει της βασική (φυσιολογική) στάση. Ο δυστονικός τρόμος μπορεί να μην υφεθεί πλήρως στο σημείο μηδέν, δηλαδή στη θέση εκείνη στην οποία ο ασθενής επιτρέπει στην αφύσικη δυστονική κατάσταση να εκδηλωθεί πλήρως, χωρίς να την εμποδίζει με αντιρροπιστικούς μηχανισμούς ή αισθητικά τρικ. Ο δυστονικός τρόμος ενίοτε δύσκολα διακρίνεται από τον ιδιοπαθή τρόπο (essential-type tremor).
Κινητική Υπερενεργοποίηση (Υπερχείλιση) (Overflow)	Το φαινόμενο αυτό, που είναι χαρακτηριστικό της δυστονία, συνίσταται στην μη ηθελημένη επέκταση της ενεργοποίησης μυών σε ανατομικά διαφορετικές περιοχές από αυτές με δυστονία, οι οποίες δε χρειάζονται για τη συγκεκριμένη κίνηση που πραγματοποιείται. Συνήθως παρατηρούνται στην κορύφωση της δυστονικής κίνησης ή στάσης.
Δυστονία κατόπτρου (Mirror dystonia)	Η κατοπτρική δυστονία είναι μία κίνηση ή στάση, με παρόμοια χαρακτηριστικά με αυτά της βασικής δυστονικής κίνησης ή στάσης που εμφανίζεται στη μία πλευρά του σώματος όταν πραγματοποιούνται κινήσεις στην αντίθετη πλευρά. Συνήθως εκδηλώνεται στη βαρύτερα προσβεβλημένη πλευρά του ασθενή κατά την επιτέλεση μίας κίνησης ή δραστηριότητας αντίπλευρα.
Κινήσεις αντιπερισπασμού ή αισθητικά τεχνάσματα και τρικ (Alleviating maneuvers, sensory tricks or gestes antagonists)	Πρόκειται για εκούσιες κινήσεις, οι οποίες υιοθετούνται ηθελημένα από τον ασθενή, καθώς βελτιώνουν την αφύσικη δυστονική στάση ή ανακουφίζουν την δυστονική κίνηση. Συνήθως πρόκειται για απλές κινήσεις που εφαρμόζονται ή αφορούν στην περιοχή του σώματος που έχει προσβληθεί από τη δυστονία, χωρίς όμως να αντιτίθενται βίαια σε αυτή.

Πίνακας 3. Σύστημα Ταξινόμησης Δυστονιών

Α) Κλινικός άξονας (Άξονας I)	1) Ηλικία έναρξης
	2) Ανατομική τοπογραφία
	3) Χρονικό πρότυπο
	4) Συνοδές εκδηλώσεις
Β) Αιτιολογικός άξονας (Άξονας II)	2) Ανατομική τοπογραφία
	1) Βλάβη εντός του ΚΝΣ
	2) Πρότυπο κληρονομικότητας

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

A1. Ηλικία έναρξης

Η ταξινόμηση βάσει ηλικίας είναι ιδιαίτερα σημαντική, τόσο ως προς τη διαγνωστική προσέγγιση, όσο και ως προς την πρόγνωση. Για λόγους ομοιομορφίας με άλλες νευρολογικές παθήσεις προτείνονται οι εξής ηλικιακές ομάδες:

- Βρεφική ηλικία (έως 2 ετών).
- Παιδική ηλικία (3-12 ετών).
- Εφηβεία (13-20 ετών).
- Πρώιμη ενήλικος ζωή (21-40 ετών).
- Όψιμη ενήλικος ζωή (άνω των 41 ετών).

Κλινικές παρατηρήσεις

- Η δυστονία που εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο ζωής είναι πολύ πιθανό να οφείλεται σε κληρονομική μεταβολική διαταραχή με βαριά πρόγνωση [1].
- Η δυστονία που εμφανίζεται στην παιδική ηλικία είναι πολύ πιθανό να έχει κάποια υποκείμενη αιτία (π.χ. γενετική) που μπορεί να ταυτοποιηθεί, ενώ συχνά εξελίσσεται από εστιακή σε γενικευμένη [3].
- Η δυστονία που εμφανίζεται μεταξύ 2-6 ετών είναι πιθανό να οφείλεται σε εγκεφαλική παράλυση, ιδίως αν προϋπάρχει αναπτυξιακή καθυστέρηση [3].
- Η δυστονία που απαντά στη λεβοντόπα (Dopamine Responsive Dystonia, DRD) αναδύεται συνήθως μεταξύ 7-14 ετών [12].

- Η σποραδική εστιακή δυστονία αναδύεται συνήθως μετά την ηλικία των 50 ετών, με συνθετέστερες μορφές την αυχενική δυστονία και το βλεφαρόσπασμο [4].
- Κατά κανόνα, οι πρώιμες έναρξης δυστονίες ξεκινούν ως εστιακές και σταδιακά γενικεύονται, ενώ οι όψιμες έναρξης δυστονίες ξεκινούν εστιακά και είτε δεν εξελίσσονται καθόλου, είτε εμφανίζουν αργή και τοπογραφικά περιορισμένη εξέλιξη [1, 10].
- Η διερεύνηση με νευροαπεικόνιση συστήνεται σε όλο το ηλικιακό φάσμα, με μόνη, ίσως, εξαίρεση τις συχνές μορφές εστιακής ή τμηματικής δυστονίας με έναρξη στην όψιμη ενήλικη ζωή (π.χ. βλεφαρόσπασμος, αυχενική δυστονία, σπασμός γραφέως) όπου οι εξετάσεις, συνήθως, δε βοηθούν διαγνωστικά [1].
- Στην περίπτωση της λαρυγγικής δυστονίας συστήνεται η διενέργεια λαρυγγοσκόπησης προς αποκλεισμό δομικής βλάβης [1].
- Ο γενετικός έλεγχος συνήθως δεν έχει θέση στη διερεύνηση της εστιακής δυστονίας με έναρξη στην ενήλικη ζωή, εκτός αν κι άλλα μέλη της οικογένειας νοσούν ή αν αναγνωρίζεται συγκεκριμένος φαινότυπος που να υποσιάζει για συγκεκριμένη κληρονομούμενη νόσο [1].
- Η στοματοπρομηκική (orobulbar) δυστονία που εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή είναι σχεδόν πάντα στο πλαίσιο όψιμης δυσκινησίας σχετιζόμενης με χρήση νευροληπτικών, παρόλο που μπορεί να αποτελέσει κι εκδήλωση εγκεφαλικής βλάβης μετά από ανοξία ή να τη συναντήσουμε σε ηλικιωμένους που στερούνται της οδοντοστοιχίας τους. Στους εφήβους, όταν δεν υπάρχει ιστορικό λήψης νευροληπτικών, είναι συνήθως παθογνωμονική για νευροακανθοκυττάρωση, αν και θα πρέπει να αποκλειστούν και η PKAN και το σύνδρομο Lesch-Nyan [6].
- Ο ασθενής με δυστονία κάτω άκρου με έναρξη στην ενήλικη ζωή θα πρέπει να διερευνηθεί απαραίτητα για γενετικό παρκινσονισμό σχετιζόμενο με την παρκίν (π.χ. PARK2) [6].

A2. Ανατομική τοπογραφία

Η ανατομική τοπογραφία της δυστονίας είναι επίσης σημαντική για την καθοδήγηση της διάγνωσης, της πρόγνωσης, αλλήλ και της θεραπείας. Όλες οι περιοχές του σώματος μπορούν να προσβληθούν από δυστονία, είτε μεμονωμένα, είτε σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Η τοπογραφία μπορεί να αλληλίζει με το χρόνο, καθώς συχνά επεκτείνεται σε αρχικά μη προσβεβλημένες περιοχές. Συμβατικά αξιολογούμε τις εξής περιοχές: την ανώτερη και κατώτερη κρανιακή περιοχή, την αυχενική περιοχή, το λάρυγγα, το κορμό, τα άνω και τα κάτω άκρα.

Ανάλογα με την τοπογραφία των δυστονικών φαινομένων προτείνονται οι εξής όροι:

- **Εστιακή δυστονία:** Μόνο μία περιοχή του σώματος προσβάλλεται.
- **Τμηματική δυστονία:** Δύο συνεχόμενες περιοχές του σώματος προσβάλλονται.
- **Πολυεστιακή δυστονία:** Δύο ή περισσότερες μη συνεχόμενες περιοχές του σώματος προσβάλλονται.
- **Γενικευμένη δυστονία:** Προσβάλλεται ο κορμός και τουλάχιστον άλλες δύο περιοχές του σώματος. Οι δυστονίες όπου εμπλέκονται τα κάτω άκρα διαχωρίζονται από αυτές που δεν εμπλέκονται.
- **Ημιδυστονία:** Προσβάλλονται περισσότερες από δύο περιοχές του σώματος, οι οποίες βρίσκονται στην ίδια πλευρά.

Κλινικές παρατηρήσεις

- Η αυχενική δυστονία θεωρείται κατά σύμβαση μορφή εστιακής δυστονίας, παρόλο που συνήθως εμπλέκεται και η ωμική ζώνη [3].
- Σε περίπτωση ημιδυστονίας επιβάλλεται η διερεύνηση με νευροαπεικόνιση προς αποκλεισμό ετερόπλευρης δομικής βλάβης στα βασικά γάγγλια [6].
- Σε περίπτωση γενικευμένης δυστονίας επιβάλλεται η διερεύνηση με νευροαπεικόνιση. Όταν έχει έναρξη στην ενήλικη ζωή είναι πιθανό να είναι επίκτητης αρχής ή ψυχογενής [10].

A3. Χρονικό πρότυπο

Η εικόνα της δυστονίας μπορεί να εξελίσσεται με την πρόοδο της νόσου, να εμφανίζει διακύμανση από στιγμή σε στιγμή ή κατά τη διάρκεια της ημέρας, συνήθως σε συνάρτηση με τις εκούσιες κινήσεις, με αισθητικά τεχνάσματα (gestes antagonistes), αντιρροπιστικούς χειρισμούς (compensatory phenomena), με εξωτερικά ερεθίσματα, ψυχολογικές παραμέτρους ή τον κirkάδιο ρυθμό. Ειδικότερα:

- Ανάλογα με την **πορεία που ακολουθεί στο χρόνο μακροπρόθεσμα**, η δυστονία μπορεί να χαρακτηριστεί ως στατική ή προοδευτική/εξελισσόμενη.
- Ανάλογα με την ημερήσια διακύμανση **της εμφάνισης ή της έντασης των κινητικών φαινομένων (βραχυπρόθεσμα)**, μπορεί να χαρακτηριστεί ως:
 - **Εμμένουσα/επίμονη (persistent):** όταν εμφανίζει την ίδια κλινική εικόνα καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας.
 - **Εκλυόμενη σε συγκεκριμένη ενέργεια (action-specific):** όταν η δυστονική κίνηση εκδηλώνεται μόνο με αφορμή μια συγκεκριμένη κίνηση ή δραστηριότητα.
 - **Με ημερήσια διακύμανση (diurnal fluctuations):** όταν η εμφάνιση, η βαρύτητα και η φαινομενολογία της εμφανίζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας που σχετίζονται με τον κirkάδιο ρυθμό.
 - **Παροξυσμική (paroxysmal):** όταν εμφανίζεται με αιφνίδια αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια, τα οποία συνήθως πυροδοτούνται από κάποιο ερέθισμα,

μετά τη λήξη των οποίων ο ασθενής επιστρέφει στην πρότερη νευρολογική του κατάσταση.

Κλινικές παρατηρήσεις

- Η παροξυσμική δυστονία διαφοροποιείται από την action-specific. Στην πρώτη περίπτωση το ίδιο ερέθισμα άλλοτε πυροδοτεί κι άλλοτε όχι τη δυστονία, αναλόγως των συνθηκών, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η ίδια κινητική δραστηριότητα πυροδοτεί σταθερά και προβλέψιμα τη δυστονική κίνηση. Η παροξυσμική δυστονία μπορεί να συνεχίσει να υφίσταται και μετά τη λήξη της εφαρμογής του ερεθίσματος, ενώ η action-specific σταματά με την παύση της δραστηριότητας.
- Η DRD χαρακτηριστικά εμφανίζει ημερήσια διακύμανση καθώς επιδεινώνεται τις βραδινές ώρες και μετά την άσκηση [13], ενώ βελτιώνεται κατά τον ύπνο [6].
- Η ραγδαία ή σημαντική επιδείνωση μιας δυστονίας επιβάλλει τη διενέργεια νευροαπεικόνισης.
- Ο έλεγχος με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα έχει θέση κυρίως στην διαφοροδιάγνωση της παροξυσμικής δυστονίας [1].

A4. Συνοδές εκδηλώσεις

Η δυστονία μπορεί να εμφανιστεί ως μεμονωμένη εκδήλωση ή σε συνδυασμό με άλλες κινητικές διαταραχές, καθώς και με άλλες νευρολογικές ή συστηματικές εκδηλώσεις. Ειδικότερα:

- Μεμονωμένη δυστονία (isolated dystonia): Η δυστονία αποτελεί τη μόνη κινητική εκδήλωση του ασθενή (εξαιρείται ο τρόμος που μπορεί να συνυπάρχει με την δυστονία χωρίς να αλληλάζει ο ορισμός της ως μεμονωμένη).
- Συνδυασμένη δυστονία (combined dystonia): Η δυστονία συνδυάζεται με άλλες κινητικές διαταραχές, όπως μυόκλονο, παρκινσονισμό ή αταξία.
- Δυστονία που σχετίζεται με άλλες μη κινητικές νευρολογικές ή συστηματικές εκδηλώσεις: Στην κατηγορία αυτή υπάγονται περιπτώσεις συνύπαρξης της δυστονίας με άλλες κλινικές εκδηλώσεις είτε από το νευρικό σύστημα είτε από άλλα συστήματα (π.χ. σπαστικότητα, επιληψία, γνωστική έκπτωση, κώφωση, διαταραχή αισθητικότητας, δυσσαυτονομία).

Κλινικές παρατηρήσεις

- Στις συνδυασμένες μορφές, η δυστονία δεν είναι απαραίτητα η κυρίαρχη κινητική εκδήλωση, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στη δυστονία άκρου ποδός στη νεανική νόσο Parkinson που σχετίζεται με την παρκίν.
- Η DRD υπάγεται συνήθως στην κατηγορία των συνδυασμένων δυστονιών, καθώς συχνά συνδυάζεται με παρκινσονισμό [14]. Διαφοροποιείται, ωστόσο, από την πρώιμη έναρξης νόσο του Parkinson. Η απεικόνιση με DaTSCAN είναι φυσιολογική στην

πρώτη περίπτωση και παθολογική στη δεύτερη. Ωστόσο, ο γενετικός έλεγχος παραμένει σημαντικός για τη συμβουλευτική του ασθενή, αφού καταστάσεις όπως η εγκεφαλική παράλυση, η κληρονομική σπαστική παραπληγία, η πτώση άκρου ποδός και η ψυχογενής διαταραχή επίσης περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση στα αρχικά στάδια της DRD.

- Σε περίπτωση συνύπαρξης της δυστονίας με άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις, συστήνεται η διενέργεια νευροαπεικόνισης.
- Η **νευροαπεικόνιση επιλογής** είναι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, όπου θα περιλαμβάνονται και ακολουθίες ευαίσθητες στην εναπόθεση μετάλλων π.χ. σιδήρου. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου είναι πιο ευαίσθητη στην αναγνώριση ελασβετώσεων στα βασικά γάγγλια ή αλλού [15].
- Ο **βασικός εργαστηριακός έλεγχος** των συνδυασμένων δυστονιών περιλαμβάνει α) αιματολογικό έλεγχο, β) επίχρισμα περιφερικού αίματος (διερεύνηση για ακανθοκυττάρωση), γ) έλεγχο νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, δ) έλεγχο επιπέδων σιδήρου, μαγγανίου και ασβεστίου, ε) έλεγχο παραθυροειδικής λειτουργίας, στ) έλεγχο ουρικού οξέος [15].
- Η πιθανότητα της νόσου Wilson θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη στον ασθενή με συνδυασμένη (και όχι μόνο) δυστονία (επίπεδα χαλκού στον ορό και στα ούρα, σερουλοπλασμίνη, οφθαλμολογικός έλεγχος) [15].
- Ο έλεγχος με ηλεκτρομυογράφημα είναι σημαντικός όταν υπάρχει υποψία για υποκείμενο νευρομυϊκό νόσημα που μιμείται δυστονία, όπως η μυοτονία [1]. Επίσης, στον ασθενή με προοδευτική δυστονία, ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος με αισθητική νευρογραφία και σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά, μπορεί να αποκαλύψει διαταραχή της αισθητικότητας από άρα να προσανατολίσει προς συγκεκριμένα σύνδρομα [15].
- Είναι σημαντική η αναζήτηση οφθαλμολογικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με δυστονία (π.χ. διαταραχές του οπτικού νεύρου, του αμφιβληστροειδούς, ή του κερατοειδούς, διαπυρηνική οφθαλμοπληγία κ.ά.), καθώς μπορεί να κατευθύνουν τη διάγνωση σε συγκεκριμένες διαταραχές όπως π.χ. δακτύλιος Kayser-Fleischer στη νόσο Wilson [15].

A5. Εκτίμηση ασθενών με μεμονωμένη ή συνδυασμένη δυστονία: η συνδρομική προσέγγιση

Μετά την ολοκλήρωση της αξιολόγησης του ασθενή ως προς τους προαναφερθέντες τέσσερις βραχίονες, το τελευταίο βήμα, στην ταξινόμηση του ασθενή με δυστονία στον κλινικό άξονα, αποτελεί η αναγνώριση ενός πιθανού δυστονικού συνδρόμου. Οι Balint και Bhatia [14] πρότειναν ένα αλγόριθμο συνδρομικής διάγνωσης πατώντας στα βήματα της προαναφερθείσας ταξινόμησης της MDS.

Ένα σύνδρομο αποτελεί ένα σύνολο κλινικών συμπτωμάτων και σημείων που τείνουν να συν-εμφανίζονται σε συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες. Ένα σύνδρομο μπορεί να παραπέμπει σε μία συγκεκριμένη νόσο, συχνότερα όμως συνδέεται με πολλαπλά αίτια. Σκοπός της αναγνώρισης ενός συνδρόμου είναι να κατευθύνει τη διερεύνηση προς συγκεκριμένες κατηγορίες νοσημάτων και να περιορίσει σημαντικά τη διαφορική διαγνωστική.

Συνοψίζοντας, ο κλινικός πρέπει να ακολουθήσει τα εξής βήματα κατά τη διαγνωστική προσπάθεια ενός ασθενή:

1. Αναζήτηση της τυπικής φαινομενολογίας της δυστονίας – επιβεβαίωση της παρουσίας δυστονίας και αποκλεισμός ψευδодυστονιών.
2. Περιγραφή της τοπογραφίας της δυστονίας.
3. Καθορισμός χρονικών παραμέτρων των συμπτωμάτων (ηλικία έναρξης, εξέλιξη, διακύμανση).
4. Διαπίστωση ενδεχόμενης συνύπαρξης άλλης κινητικής διαταραχής (διάκριση μεταξύ μεμονωμένης ή συνδυασμένης δυστονίας):
 - Εάν ναι, καθορισμός επικρατούσας κινητικής διαταραχής (για παράδειγμα, η διαφορική διάγνωση της ήπιας δυστονίας με έκδηλη σπαστικότητα είναι σημαντικά πιο περιορισμένη από τη σημαντική δυστονία με ήπια πυραμιδική προσβολή [15]).
5. Διαπίστωση ενδεχόμενης συνύπαρξης άλλων νευρολογικών μη κινητικών συμπτωμάτων ή σημείων.
6. Διαπίστωση ενδεχόμενης συνύπαρξης συστηματικών εκδηλώσεων.
7. Αναγνώριση ενός δυστονικού προτύπου που μπορεί να μας προσανατολίσει σε συγκεκριμένες διαγνώσεις.

Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν μερικά χαρακτηριστικά συνδρομικά πρότυπα, τα οποία καλό είναι να τα αναγνωρίσουμε στο στάδιο αυτό, καθώς μας κατευθύνουν προς συγκεκριμένες διαγνώσεις.

Γενικευμένες μεμονωμένες δυστονίες πρώιμης έναρξης: Οι δυστονίες της παιδικής ηλικίας εμφανίζονται συχνά με εστιακή έναρξη από ένα άκρο και εξελίσσονται σε γενικευμένες, ενίοτε μάλιστα ταχέως. Τυπικές δυστονίες αυτού του τύπου είναι οι δυστονίες που σχετίζονται με μεταλλάξεις των γονιδίων της Torsin A (παλιά DYT1) και της THAP1 (παλιά DYT6). Η αναγνώριση ενός τέτοιου προτύπου, οφείλει να μας προσανατολίζει κατ' αρχήν προς την ανάγκη γενετικού ελέγχου για τον αποκλεισμό των δυστονιών αυτών.

Εστιακές ή τμηματικές μεμονωμένες δυστονίες με έναρξη στην ενήλικη ζωή: Τα συνήθη δυστονικά πρότυπα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν το βρεφαρόσπασμο, την αυχενική δυστονία και το σπασμό γραφέως. Τα σύνδρομα αυτά είναι συνήθως σποραδικά, παραμένουν εστιακά ή εξελίσσονται σε τμηματικά, χωρίς να γενικεύονται ποτέ. Η αιτία τους, κατά κανόνα, δεν μπορεί να ταυτοποιηθεί. Οπότε δεν χρήζουν νευροαπεικόνισης ή εκτενούς εργαστηριακού και γενετικού ελέγχου.

Οτιδήποτε αποκλίνει από τα παραπάνω πρότυπα, π.χ. γενικευμένη μεμονωμένη δυστονία στην ενήλικη ζωή ή εστιακή μεμονωμένη δυστονία που δεν εξελίσσεται σε παιδική ηλικία, ή συνδυασμένη δυστονία οποιουδήποτε τύπου, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (Πίνακας 4). Το βασικότερο στη διερεύνηση τέτοιων ασθενών, είναι να αποκλεισθούν, κατά προτεραιότητα, νοσήματα δυνητικά θεραπεύσιμα, όπως η νόσος Wilson, η δυστονία που απαντά στην ντοπαμίνη, μεταβολικά νοσήματα, όπως η νόσος Niemann Pick τύπου C κ.ά.

B. Αιτιολογικός άξονας

Ο δεύτερος κύριος άξονας αφορά την αιτιολογία. Καθώς η αιτιολογία των δυστονικών νοσημάτων διαρκώς αλληλάζει με την πρόοδο της έρευνας, ο άξονας αυτός αναμένεται να τροποποιηθεί πολλές φορές στο μέλλον. Επί του παρόντος δύο είναι τα βασικά χαρακτηριστικά που καθορίζουν την κατηγοριοποίηση σε αυτόν τον άξονα. Η αναγνώριση υποκείμενης δομικής βλάβης (είτε σε απεικόνιση είτε σε παθολογοανατομική εξέταση) και η τεκμηρίωση γενετικής βλάβης.

B1. Παθολογία του νευρικού συστήματος

Ανάλογα με την παρουσία ή όχι αναγνωρίσιμης υποκείμενης δομικής παθολογίας σε μικροσκοπικό (παθολογοανατομική εξέταση) ή μακροσκοπικό επίπεδο (νευροαπεικόνιση), οι δυστονίες ταξινομούνται στις εξής ομάδες:

- Δυστονία επί εδάφους εξελισσόμενης εκφύλισης νευρικών κυττάρων ή εγκεφαλικών δομών.
- Δυστονία επί εδάφους μη εξελισσόμενης δομικής βλάβης του νευρικού συστήματος (συγγενούς ή επίκτητης), π.χ. νευροαναπτυξιακές διαταραχές ή επίκτητες δομικές βλάβες.
- Δυστονία χωρίς ένδειξη υποκείμενης εκφύλισης ή δομικής βλάβης. Παρόλο που σε αυτή την κατηγορία δε διαπιστώνονται υποκείμενες βλάβες με τις τρέχουσες διαγνωστικές μεθόδους, αυτό δε σημαίνει ότι δεν υφίστανται.

Κλινικές παρατηρήσεις

Οι εκφυλιστικές νόσοι που προσβάλλουν κυρίως τη φαίδια ουσία είναι πιθανότερο να προκαλέσουν δυστονία που συνυπάρχει με φλοιικά φαινόμενα, όπως η άνοια και η επιληψία. Οι εκφυλιστικές νόσοι που στοχεύουν πρωτίστως στη λευκή ουσία (ηευκοεγκεφαλοπάθειες) είναι πιθανότερο να εκδηλώσουν δυστονία σε συνδυασμό με σπαστικότητα ή αταξία [15].

B2. Κληρονομικότητα

Σύμφωνα με την παρουσία ή όχι υπεύθυνου γενετικού παράγοντα ή σαφούς επίκτητης αιτίας, οι δυστονίες ταξινομούνται ως εξής:

Πίνακας 4. Δυστονικά σύνδρομα [15]*

Μεμονωμένα δυστονικά πρότυπα που χρήζουν εκτενούς διερεύνησης, καθώς ενδέχεται να εξελιχτούν σε συνδυασμένα δυστονικά σύνδρομα ή νευροεκφυλιστικές παθήσεις με δυστονικές εκδηλώσεις		
Κρανιακή δυστονία σε νεαρούς ενήλικες και παιδιά	Δυστονία κάτω άκρων με έναρξη στην ενήλικη ζωή	Non-task specific δυστονία άκρου με έναρξη στην ενήλικη ζωή
Κορμική δυστονία	Γενικευμένη δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή	Ημιδυστονία
Συνδυασμένη δυστονία		
Δυστονία ± παρκινσονισμός με έναρξη στη βρεφική ή παιδική ηλικία	Δυστονία ± παρκινσονισμός με έναρξη στην εφηβεία ή ενήλικη ζωή	Δυστονία και παρκινσονισμός σε ηλικιωμένους ενήλικες
Δυστονία με χορεία	Δυστονία με παρεγκεφαλιδική αταξία	Δυστονία με μυόκλονο
Δυστονία ως μέρος παροξυσμικής δυσκινησίας	Δυστονία με σπαστικότητα (±παρκινσονισμός)	Δυστονία με τικ
Δυστονία με νευρολογικές εκδηλώσεις		
Δυστονία – κώφωση	Δυστονία με οφθαλμολογικές δ/χές	Δυστονία με περιφερική νευροπάθεια
Δυστονία με προοδευτική άνοια		
Δυστονία με συστηματικές εκδηλώσεις		
Δυστονία με ενδοκρινολογικές δ/χές	Δυστονία με αιματολογικές δ/χές	Δυστονία με δ/χές συμπαγών οργάνων π.χ ηπατοσπληνομεγαλία
Δυστονικά σύνδρομα με νευροαπεικονιστικά ευρήματα		
Δυστονία με ευρήματα εναπόθεσης σιδήρου σε MRI εγκεφάλου	Δυστονία με βλάβες στα βασικά γάγγλια	Δυστονία με επασβεστώσεις στα βασικά γάγγλια
Προοδευτική δυστονία με φυσιολογική MRI εγκεφάλου ή γενικευμένη ατροφία		Δυστονία με λευκοεγκεφαλοπάθεια

MRI: Μαγνητική Τομογραφία.

* Χρήσιμες εκτενείς λίστες των παθήσεων που ανήκουν σε κάθε μία από τις κατηγορίες δυστονικών νοσημάτων που αναφέρονται στον πίνακα θα βρείτε στην:ελεύθερης πρόσβασης ανασκόπηση των Fung et al. 2013 [15].
Βλέπε σχετικό link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23893445/>.

Πίνακας 5. Κληρονομικές δυστονίες [3, 10]

Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα
DYT1, DYT5, DYT6, DYT11, αιφνίδιας έναρξης δυστονία-παρκινσονισμός (DYT12), neuroferritinopathy (NBIA3), dentatorubral-pallidoluysian atrophy, νόσος Huntington, SCA3, SCA2, SCA6, SCA17, νόσος Fahr κ.ά.
Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα
Νόσος Wilson, PKAN (NBIA1), PLAN (NBIA2), οικογενής νόσος Parkinson (parkin), μεταβολικές διαταραχές, νευροακανθοκυττάρωση, αταξία-τηλαγγειεκτασίακ.ά.
Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα
Δυστονία Lubag, σύνδρομο Lesch-Nyhan, σύνδρομο Mohr-Tranebjaerg, σύνδρομο του Rett, νόσος Pelizaeus-Merzbacher
Μιτοχονδριακές δυστονίες
Σύνδρομο Leigh, οπτική ατροφία Leber, MELAS, MERRF

- Κληρονομούμενες δυστονίες (Πίνακας 5), εφόσον έχει βρεθεί η γενετική τους αιτιολογία.
- Επίκτητες δυστονίες (Πίνακας 6), εφόσον έχει τεκμηριωθεί υποκείμενη δομική βλάβη ή άλλη αιτιολογία.
- Ιδιοπαθείς δυστονίες (άγνωστη αιτιολογία). Οι ιδιοπαθείς δυστονίες χωρίζονται σε σποραδικές και οικογενείς με βάση την παρουσία ή απουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι περισσότερες συνήθεις εστιακές

Πίνακας 6. Επίκττες δυστονίες [3, 10]

Περιγεννητική εγκεφαλική βλάβη
Εγκεφαλική παράλυση, όψιμης έναρξης δυστονία
Λοιμώξεις
Εγκεφαλίτιδα, υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα, HIV, φυματίωση, σύφιλη, απόστημα
Φάρμακα
Λεβοντόπα και ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, νευροληπτικά (ντοπαμινεργικοί αποκλειστές), αντιεπιληπτικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου
Τοξικά αίτια
Έκθεση σε μαγγάνιο, κοβάλτιο, κυάνιο, μεθανόλη, διθειλφιδράμη, carbon disulfide, 3-nitropropionic acid, μονοξείδιο του άνθρακα, τσίμπημα σφίγγας
Αγγειακά αίτια
Ισχαιμία, αιμορραγία, αγγειοφλεβώδεις δυσπλασίες/ανευρύσματα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Νεοπλασίες
Νεοπλασίες εγκεφάλου, παρανεοπλασματική εγκεφαλίτιδα
Απομυελινωτικά νοσήματα
Πολύπληρη σκλήρυνση, γεφυρική μυελινοδύση
Τραύμα/Δομικές βλάβες
Τραύμα ή χειρουργικές παρεμβάσεις κεφαλής ή αυχενικής μοίρας νωτιαίου μυελού, συριγγομυελία
Ψυχογενής δυστονία

και τμηματικές δυστονίες με έναρξη στην ενήλικη ζωή. Η ανακάλυψη ολοένα περισσότερων νέων γονιδίων μπορεί να οδηγήσει στην εκ νέου ταξινόμηση κάποιων ιδιοπαθών δυστονιών σε κληρονομικές/γενετικής αρχής.

Κλινικές παρατηρήσεις

Στοιχεία που θα θέσουν την υποψία επίκτητης δυστονίας [10]:

- Ιστορικό εξωγενούς τραύματος ή έκθεσης (π.χ. φάρμακο, ΚΕΚ, περιγεννητική ασφυξία, εγκεφαλίτιδα).
- Δυστονία που είναι σε πλήρη έκφραση και σε ηρεμία.
- Άτυπη εντόπιση για την ηλικία έναρξης (π.χ. κάτω άκρο σε ενήλικη ή κρανιακή εντόπιση σε παιδί).
- Πρώιμη διαταραχή ομιλίας.

Κριτική του νέου συστήματος ταξινόμησης

Η αναθεωρημένη ταξινόμηση της MDS έχει διττή σκοπιμότητα. Αφενός οργανώνει την πολύπλοκη φαινομενολογία της δυστονίας, αφετέρου ομαδοποιεί τους υποκείμενους αιτιολογικούς της μηχανισμούς. Ο συνδυασμός των παραμέτρων του Άξονα Ι αποσκοπεί στην ανάδειξη αναγνωρισμένων δυστονικών προτύπων και ακολούθως δυστονικών συνδρόμων, τα οποία με τη σειρά τους θα συνδεθούν με, συγκεκριμένες αιτιολογίες (Άξονας ΙΙ). Μέσω της νέας ταξινόμησης

δημιουργείται μία κοινή γλώσσα επικοινωνίας ανάμεσα στον κλινικό νευρολόγο που επιθυμεί ακριβή διάγνωση και αιτιολογική θεραπεία του δυστονικού ασθενή, και στον ερευνητή που χρειάζεται ομοιογενείς ομάδες ασθενών για την έρευνά του.

Η αξία κάθε κλινικής ταξινόμησης αντικατοπτρίζεται στην ικανότητα των κλινικών ιατρών να κατανοούν το περιεχόμενό της, να την υιοθετούν και να τη μεταφέρουν με ορθό τρόπο στην κλινική πράξη. Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την περίοδο 2013-2017, διαπιστώθηκε ότι το 59.8% των δημοσιευμένων μελετών χρησιμοποίησαν σωστά τη νέα ταξινόμηση των δυστονιών, με ανοδική πορεία του ποσοστού με την πάροδο του χρόνου [16]. Ωστόσο, το 31.3% χρησιμοποίησε μεικτή ορολογία, ενώ το 8.9% επέμεινε στο παλαιότερο σύστημα ταξινόμησης. Είναι ενδιαφέρον ότι στα νευρολογικά περιοδικά το ποσοστό ορθής χρήσης της νέας ταξινόμησης ξεπερνούσε ελαφρώς το 60%, ανεξαρτήτως εάν επρόκειτο για περιοδικά γενικής νευρολογίας ή κινητικών διαταραχών. Σε μία πρόσφατη μελέτη στη Βραζιλία, έγινε προσπάθεια επαναταξινόμησης 289 ασθενών με πρωτοπαθή δυστονία, σύμφωνα με το νέο σύστημα ταξινόμησης της MDS [17]. Η γνώμη των συγγραφέων ήταν συνολικά θετική. Βρήκαν την ταξινόμηση σχετικά εύκολη στην εφαρμογή της και θεώρησαν ότι το νέο σύστημα τους βοήθησε να δομήσουν αποτελεσματικά τις διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες για τη διάγνωση και αιτιολόγηση της πάθησης των ασθενών τους. Η μόνη ένσταση

Πίνακας 7. Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενή με δυστονία [15]

Φαινομενολογία της κινητικής διαταραχής ή των κινητικών διαταραχών
1. Είναι δυστονία; – αποκλεισμός ψευδοδυστονιών
2. Ποιο είναι το χρονικό μοτίβο της νόσου; • Ηλικία έναρξης. • Εξέλιξη. • Διακύμανση της φαινομενολογίας στο χρόνο. • Αλληλεπίδραση ανάπτυξης νευρολογικών σημείων.
3. Παρουσία επιπρόσθετων κινητικών ή μη κινητικών νευρολογικών και συστηματικών εκδηλώσεων
4. Χαρακτηρισμός της δυστονίας: Μεμονωμένη ή Συνδυασμένη
Αν πρόκειται για μεμονωμένη δυστονία αναγνωρίστε τα πρότυπα των γνωστών γενετικών δυστονιών της παιδικής ζωής και τις συνήθεις εστιακές δυστονίες της ενήλικης ζωής.
Αν πρόκειται για συνδυασμένη δυστονία:
1. Ποιες άλλες κινητικές διαταραχές ή νευρολογικές εκδηλώσεις είναι παρούσες;
2. Ποια είναι η επικρατούσα από όλες κινητική διαταραχή;
3. Ποιες άλλες συστηματικές εκδηλώσεις είναι παρούσες;
4. Οικογενειακό ιστορικό και πρότυπο κληρονομικότητας.
5. Τι αποκαλύπτει η απεικόνιση εγκεφάλου;
6. Τι αποκαλύπτουν άλλες βασικές εξετάσεις (π.χ. εργαστηριακός έλεγχος);
7. Χρειάζονται εξειδικευμένες εξετάσεις (π.χ. γενετικός, νευροφυσιολογικός έλεγχος, ΟΝΠ);
8. Περιγραφική διάγνωση δυστονικού συνδρόμου.
Διαφορική Διάγνωση
1. Δημιουργία αιτιολογικής διαφορικής διάγνωσης βάσει του προτύπου της μεμονωμένης δυστονίας ή του είδους της συνδυασμένης δυστονίας ή του δυστονικού συνδρόμου.
2. Προγραμματισμός εξειδικευμένων διαγνωστικών εξετάσεων (π.χ. γενετικός έλεγχος, βιοψία ιστού) βάσει της διαφορικής διάγνωσης.
3. Κατηγοριοποίηση σε Επίκτητη, Κληρονομούμενη ή Ιδιοπαθής μεμονωμένη ή συνδυασμένη δυστονία.

ΟΝΠ: Οσφυονωτιαία παρακέντηση.

αφορούσε στη διάκριση μεταξύ πολυεστιακής και γενικευμένης δυστονίας, η οποία θεωρούν ότι δεν έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα στην κλινική πράξη.

Η χρήση της νέας ταξινόμησης δεν είναι, όμως, χωρίς προβλήματα. Στο πλαίσιο ενός πιλοτικού προγράμματος, παγκοσμίου φήμης ειδικοί επί της δυστονίας κλήθηκαν να αξιολογήσουν τη γραπτή περιγραφή 55 ασθενών με δυστονία χρησιμοποιώντας την καινούρια ταξινόμηση [18]. Περιέργως, μόνο στο 16.1% των περιπτώσεων υπήρξε 100% συμφωνία μεταξύ τους, στοιχείο που, μεταξύ άλλων, θα μπορούσε να είναι ενδεικτικό κάποιας ασάφειας των κριτηρίων. Παρά την ασυμφωνία, η δομή της ταξινόμησης σχολιάστηκε ως συμπαγής, και αναγνωρίστηκε ότι εκφράζει επαρκώς την πολυδιάστατη και πολύπλοκη φύση της δυστονίας.

Τα παραπάνω μεγέθη αποκαλύπτουν σημαντικού βαθμού αδράνεια, δυσκολία ή απροθυμία των νευρολόγων να αντικαταστήσουν την παλαιότερη ταξινόμηση με την καινούρια. Μία πιθανή αιτία ίσως είναι το γεγονός

ότι οι καινούριοι όροι δεν είναι ταυτόσημοι με τους παλαιότερους. Το 2019, σε μία προσπάθεια περαιτέρω αποσαφήνισης κι εξομάλυνσης της μετάβασης από το παλαιότερο στο νεότερο σύστημα ταξινόμησης, δημοσιεύτηκαν οδηγίες ερμηνείας και αντικατάστασης των παλαιότερων όρων με τους καινούριους [4]. Ειδικότερα:

Πρωτοπαθής δυστονία (primary dystonia):

Ο όρος αυτός, αρκετά διαδεδομένος στο παρελθόν, χρησιμοποιήθηκε για να εκφράσει αμιγείς μορφές δυστονίας που δε συνοδεύονται από άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις και δεν έχουν γνωστή αιτιολογία π.χ. γονιδιακή μετάλλαξη ή δομική εγκεφαλική βλάβη. Ο όρος θεωρείται πλέον αδόκιμος κι ελλιπής. Ο πλησιέστερος όρος στην καινούρια ταξινόμηση θα ήταν μεμονωμένη δυστονία ή μεμονωμένη κληρονομούμενη δυστονία [4].

Αμιγής δυστονία (pure dystonia): πρόκειται επίσης για όρο που έχει εγκαταλειφθεί και αντιστοιχεί στη μεμονωμένη δυστονία.

Άτυπη δυστονία (dystonia-plus): Ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε για τις περιπτώσεις εκείνες όπου η δυστονία συνδυάζεται με άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως ο μυόκλονος ή ο παρκινσονισμός, χωρίς υποκείμενη νευρωνική εκφύλιση. Στην παρούσα ταξινόμηση θεωρείται πλησιέστερος με τον όρο συνδυασμένη δυστονία.

Κληρονομική – εκφυλιστική δυστονία (heredodegenerative dystonia): Ο όρος παραπέμπει στον καινούριο όρο της δυστονίας που σχετίζεται με νευρολογικές ή συστηματικές παθήσεις.

Το σύστημα ταξινόμησης DYTn: Το σύστημα αυτό καθιερώθηκε από την επιτροπή HGOGNC (Human Genome Organization Gene Nomenclature Committee) προκειμένου να ονοματίσει γονδιακού τύπου που σχετίζονται με κληρονομούμενες μορφές δυστονίας, όταν το υπεύθυνο γονίδιο δεν ήταν ακόμα γνωστό. Το σύστημα αυτό είχε μειονεκτήματα, τα οποία οδήγησαν το 2016 στην αναθεώρησή του από την MDS [19].

Οι νέες οδηγίες ονοματολογίας έχουν εφαρμογή στο σύνολο των γενετικών κινητικών διαταραχών και αφορούν μόνο εκείνες τις νόσους για τις οποίες έχει ταυτοποιηθεί το υπεύθυνο γονίδιο. Στην περίπτωση των δυστονιών, το **πρόθεμα DYT** χρησιμοποιείται πλέον μόνο στις νόσους όπου η δυστονία προεξάρχει στην κλινική εικόνα και, αντί να ακολουθείται από έναν αριθμό, όπως συνέβαινε παλαιότερα, ακολουθείται από το όνομα του υπαίτιου γονιδίου ως **κατάληξη** (π.χ. DYT-SGCE αντί για DYT11).

Το νέο σύστημα ονοματολογίας δέχτηκε αρνητική κριτική σε κάποια σημεία (π.χ. ως προς την ανάγκη αποσαφήνισης του όρου ‘προεξάρχουσα’ κινητική διαταραχή) [20]. Θεωρήθηκε επίσης, ότι οι συγγραφείς επέλεξαν να αγνοήσουν το προηγούμενο δυσλειτουργικό μεν, αλλά ήδη ενσωματωμένο στην κλινική πράξη δε, σύστημα, αντί να το διορθώσουν [21]. Αναγνωρίστηκε, ωστόσο, ότι το νέο σύστημα ονοματολογίας κινείται παράλληλα με το νέο σύστημα ταξινόμησης των δυστονιών, όπου το πρόθεμα της προεξάρχουσας κινητικής διαταραχής συμβαδίζει με τον πρώτο άξονα του φαινοτύπου και η κατάληξη του γονιδίου με το δεύτερο άξονα της αιτιολογίας [20].

Παρά την κριτική, το νέο σύστημα ταξινόμησης των δυστονιών αποτελεί ένα βήμα μπροστά, στη δύσκολη προσπάθεια οργάνωσης μιας πολύπλοκης νόσου με σημαντική ετερογένεια και δυσκολία στη διάγνωση. Οι υποστηρικτές της αναθεωρημένης ταξινόμησης των δυστονιών, απαντώντας στη δημιουργική κριτική που τους ασκήθηκε, δεν αρνήθηκαν την ανάγκη μελλοντικών τροποποιήσεων του σχήματος, ειδικά εν όψει νέων ανακαλύψεων. Θεωρούν όμως ότι το σύστημα που πρότειναν είναι ευέλικτο και ευπροσάρμοστο στις τρέχουσες εξελίξεις και μπορεί να αποτελέσει τη βάση για την αναθεώρησή του στο μέλλον [22].

Προς επίρρωση αυτής της θέσης, και υπό τη σκέπη της MDS, αναπτύχθηκε μία διαδικτυακή βάση δεδο-

μένων (MDSGene) για την καταχώρηση διαφόρων φαινοτύπων κινητικών διαταραχών που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένα γονίδια. Η βάση αυτή εμπλουτίζεται συνεχώς μέσα από ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, από μία ομάδα εμπειρών ειδικών επί των γενετικών κινητικών διαταραχών [23]. Καθώς ο αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων καθιστά δύσκολο, ακόμα και για τους ειδικούς των κινητικών διαταραχών, να παρακολουθήσουν τη διαρκώς παραγόμενη γνώση, η εν λόγω βάση αναμένεται να συνδράμει στην προσπάθεια οργάνωσης του όγκου των πληροφοριών με τον πιο εύπεπτο τρόπο. Επίσης, για την διασφάλιση της ορθής εφαρμογής των νέων ταξινομητικών οδηγιών της δυστονίας, προτάθηκε η δημιουργία εκπαιδευτικών διαδικτυακών προγραμμάτων και online ομαδικών εκτιμήσεων δυστονικών ασθενών από ειδικούς για το γενικό νευρολόγο [18].

Συμπέρασμα

Η μεγάλη ετερογένεια της δυστονίας, τόσο φαινοτυπικά, όσο και αιτιολογικά, δημιουργεί προκλήσεις στον εξειδικευμένο και μη νευρολόγο ως προς τη διαγνωστική προσέγγιση του δυστονικού ασθενή. Το γεγονός ότι η διάγνωση είναι κλινική, την καθιστά περισσότερο ευάλωτη σε σφάλματα (bias), ενώ οι εκτενείς διαφοροδιαγνωστικές λίστες συχνά στερούνται πρακτικής χρησιμότητας. Η συνεχώς αυξανόμενη κατανόηση της αιτιολογικής βάσης της δυστονίας λόγω των σημαντικών ανακαλύψεων στον τομέα της νευροαπεικόνισης και της γενετικής, επέβαλε την αναβάθμιση του συστήματος ταξινόμησής της με την προσάρτηση του αιτιολογικού άξονα στον κλινικό, ώστε να κατευθυνθεί ικανοποιητικά ο κλινικός ιατρός και να χρησιμοποιεί κοινούς όρους με τον ερευνητή.

Η βάση του αναθεωρημένου συστήματος ταξινόμησης των δυστονιών εξακολουθεί να στηρίζεται στη φαινομενολογία της δυστονίας και δίνει βάρος στην επίτευξη μίας συνδρομικής προσέγγισης για την καθοδήγηση της διάγνωσης [14]. Η κλινική εκτίμηση του δυστονικού ασθενή συνιστά μια βαθμιδωτή διαδικασία, που ξεκινά με την ταξινόμηση της φαινομενολογίας της κινητικής διαταραχής, συνεχίζει με τον καθορισμό του δυστονικού συνδρόμου, και οδηγείται ακολούθως σε μια στοχευμένη αιτιολογική διαφορική διάγνωση, χρησιμοποιώντας το μικρότερο δυνατό αριθμό διερευνητικών εξετάσεων, αρκετές από τις οποίες είναι ιδιαίτερα ακριβές (π.χ. γενετικός έλεγχος) ή επίπονες (π.χ. βιοψία δέρματος ή μυελού των οστών) [15]. Ταυτόχρονα, αποτελεί μια δυναμική απόπειρα σύνδεσης της κλινικής πράξης με το πεδίο της έρευνας, εκφράζοντας έτσι την τρέχουσα τάση στο χώρο των κινητικών διαταραχών [24].

Βιβλιογραφία

1. Jinnah, H.A., *The Dystonias*. Continuum (Minneapolis), 2019. 25(4): p. 976-1000.

2. Newby, R.E., et al., *A History of Dystonia: Ancient to Modern*. *Mov Disord Clin Pract*, 2017. 4(4): p. 478-485.
3. Albanese, A., et al., *Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update*. *Mov Disord*, 2013. 28(7): p. 863-73.
4. Albanese, A., M. Di Giovanni, and S. Lalli, *Dystonia: diagnosis and management*. *Eur J Neurol*, 2019. 26(1): p. 5-17.
5. LeDoux, M.S., *Dystonia: phenomenology*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. 18 Suppl 1(Suppl 1): p. S162-4.
6. Bertram, K.L. and D.R. Williams, *Diagnosis of dystonic syndromes--a new eight-question approach*. *Nat Rev Neurol*, 2012. 8(5): p. 275-83.
7. Jog, M., et al., *Causes for treatment delays in dystonia and hemifacial spasm: a Canadian survey*. *Can J Neurol Sci*, 2011. 38(5): p. 704-11.
8. Bertram, K.L. and D.R. Williams, *Delays to the diagnosis of cervical dystonia*. *J Clin Neurosci*, 2016. 25: p. 62-4.
9. Albanese, A. and F.D. Sorbo, *Dystonia and Tremor: The Clinical Syndromes with Isolated Tremor*. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2016. 6: p. 319.
10. Geyer, H.L. and S.B. Bressman, *The diagnosis of dystonia*. *Lancet Neurol*, 2006. 5(9): p. 780-90.
11. Fahn, S. and R. Eldridge, *Definition of dystonia and classification of the dystonic states*. *Adv Neurol*, 1976. 14: p. 1-5.
12. Antelmi, E., et al., *Nonmotor Symptoms in Dopa-Responsive Dystonia*. *Mov Disord Clin Pract*, 2015. 2(4): p. 347-356.
13. Chaila, E.C., et al., *Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia*. *Arch Neurol*, 2006. 63(8): p. 1185-8.
14. Balint, B. and K.P. Bhatia, *Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment*. *Curr Opin Neurol*, 2014. 27(4): p. 468-76.
15. Fung, V.S., et al., *Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes*. *Mov Disord*, 2013. 28(7): p. 889-98.
16. Sasikumar, S., et al., *Implementation of the Current Dystonia Classification from 2013 to 2018*. *Mov Disord Clin Pract*, 2019. 6(3): p. 250-253.
17. Bezerra, T.C., et al., *Epidemiological and clinical aspects of a sample of Brazilian patients with primary dystonia and the impact of the new classification on their clinical evaluation*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018. 76(12): p. 821-826.
18. van Egmond, M.E., et al., *Variable Interpretation of the Dystonia Consensus Classification Items Compromises Its Solidity*. *Mov Disord*, 2019. 34(3): p. 317-320.
19. Marras, C., et al., *Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force*. *Mov Disord*, 2016. 31(4): p. 436-57.
20. Albanese, A., et al., *"Complex" dystonia is not a category in the new 2013 consensus classification*. *Mov Disord*, 2016. 31(11): p. 1758-1759.
21. Jinnah, H.A., *Locus Pocus*. *Mov Disord*, 2016. 31(11): p. 1759-1760.
22. Klein, C., et al., *Reply letter to Jinnah "Locus pocus" and Albanese "Complex dystonia is not a category in the new 2013 consensus classification": Necessary evolution, no magic!* *Mov Disord*, 2016. 31(11): p. 1760-1762.
23. Lill, C.M., et al., *Launching the movement disorders society genetic mutation database (MDS-Gene)*. *Mov Disord*, 2016. 31(5): p. 607-9.
24. Bhatia, K.P., et al., *Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society*. *Mov Disord*, 2018. 33(1): p. 75-87.