

Φαινομενολογία και γενετική ταξινόμηση της πρωτοπαθούς δυστονίας - Νεώτερα δεδομένα

Γκίζα Ευαγγελία¹, Κατσαρού Ζωή², Μποστάντζοπούλου Σεβαστή¹

1. Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

2. Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Η δυστονία ορίζεται σαν ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις που προκαλούν στροφικές και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή ανώμαλες θέσεις του σώματος. Η ταξινόμηση της δυστονίας βασίζεται σε τρεις άξονες: 1) ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, 2) ανατομική κατανομή και 3) αιτιολογία. Η αιτιολογική ταξινόμηση διακρίνει τις πρωτοπαθείς, δευτεροπαθείς και κληρονομοεκφυλιστικές δυστονίες. Οι πρωτοπαθείς δυστονίες χαρακτηρίζονται από τη δυστονία σαν το μόνο ή το κύριο κλινικό γνώρισμα σε απουσία άλλης αναγνωρίσιμης εξωγενούς αιτίας ή στοιχείων νευροεκφύλισης. Οι πρωτοπαθείς δυστονίες εμφανίζουν ισχυρό γενετικό υπόβαθρο, που είναι περισσότερο εμφανές στις μονογονιδιακές μορφές δυστονίας. Οι πρόοδοι στον τομέα της γενετικής και η διαρκής ανακάλυψη νέων γενετικών θέσεων και γονιδίων έχουν οδηγήσει στην κατονομασία πολλών από τις μονογονιδιακές μορφές δυστονίας χρησιμοποιώντας την "DYT" ταξινόμηση. Από αυτή την άποψη, αυτό παρείχε σημαντική εμπέδωση στον τομέα των πρωτοπαθών δυστονιών. Η ανασκόπηση αυτή θα περιγράψει τις πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες και τα πρωτοπαθή σύνδρομα δυστονίας-plus εστιάζοντας στη φαινομενολογία και τα κλινικά γνωρίσματα με έμφαση στις πρόσφατες εξελίξεις στη γενετική και στη διεύρυνση του φαινοτύπου αυτών των διαταραχών.

Λέξεις κλειδιά: πρωτοπαθής δυστονία, δυστονία-plus, ταξινόμηση, γενετική, φαινομενολογία

Phenomenology and genetic classification of primary dystonia – New data

Giza Evangelia¹, Katsarou Zoe², Bostantjopoulou Sevasti¹

1. 3rd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, "G. Papanikolaou" Hospital, Thessaloniki

2. Department of Neurology, Hippocraton Hospital, Thessaloniki

Abstract

Dystonia is defined as a syndrome of sustained muscular contractions frequently causing twisting and repetitive movements or abnormal posturing. The classification of dystonia is based on three axes: 1) age at onset of symptoms, 2) distribution, and 3) etiology. The etiological classification distinguishes primary, secondary and heredodegenerative dystonias. Primary dystonias are characterized by dystonia as the only or the prevalent clinical feature with no identifiable exogenous cause or evidence of neurodegeneration. Primary dystonias have a strong genetic component, which is more obvious in the monogenic forms of dystonia. The advances in genetics and the continual unraveling of new genetic loci and genes have led to the labeling of many of the monogenic forms of dystonia using the "DYT" classification. In this regard, this provided substantial insights into the nature of primary dystonias. This review will describe primary pure dystonias and primary dystonia-plus syndromes focusing on the phenomenology and the genetic features with emphasis on recent advances in genetics and the widening phenotype of these disorders.

Key words: primary dystonia, dystonia-plus, classification, genetics, phenomenology

Ορισμοί - Ταξινόμηση

Η δυστονία είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις που προκαλούν στροφικές και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή ανώμαλες θέσεις του σώματος σύμφωνα με τον ορισμό που προέκυψε από την Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή για τη μελέτη της Δυστονίας^{1,2}.

Ενώ ο ορισμός της δυστονίας είναι ευρέως αποδεκτός και έχει παραμείνει αμετάβλητος τα τελευταία χρόνια, η ταξινόμηση της δυστονίας έχει υποστεί διάφορες τροποποιήσεις^{3,4}. Αυτό συμβαίνει, διότι η δυστονία αποτελεί κλινικά και αιτιολογικά μια ετερογενή κατάσταση που ποικίλλει αξιοσημείωτα. Η ταξινόμηση της δυστονίας βασίζεται σε 3 διαφορετικούς και παράλληλους άξονες¹: 1) την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, 2) την ανατομική κατανομή και 3) την αιτιολογία. Με βάση αυτούς τους άξονες έχουν διατυπωθεί διαφορετικά σχήματα ταξινόμησης, κάποια πολύπλοκα και αντικρουόμενα, που έχουν υποστεί διάφορες αναθεωρήσεις.

Η ευρέως διαδεδομένη κλινική ταξινόμηση βασίζεται στην ηλικία έναρξης της δυστονίας (πρώιμη: ≤ 26 έτη, όψιμη >26 έτη) και στην ανατομική κατανομή των συμπτωμάτων (εστιακή, τμηματική, πολυεστιακή, γενικευμένη)³⁻⁵. Η πιο πρόσφατη αιτιολογική ταξινόμηση της δυστονίας προτάθηκε από την European Federation of Neurological Societies και περιλαμβάνει τις πρωτοπαθείς, τις δευτεροπαθείς και τις κληρονομηθείσες δυστονίες⁶.

Οι πρωτοπαθείς δυστονίες αποτελούν σύνδρομα στα οποία η δυστονία είναι το αποκλειστικό ή κύριο κλινικό γνώρισμα. Περιλαμβάνονται με βάση την τρέχουσα ταξινόμηση οι πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες, οι πρωτοπαθείς-plus δυστονίες και οι πρωτοπαθείς παροξυσμικές δυστονίες⁶. Οι πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες παρουσιάζουν σαν μόνη φαινοτυπική εκδήλωση τη δυστονία (με εξαίρεση την παρουσία τρόμου) και δεν οφείλονται σε άλλη αναγνωρίσιμη εξωγενή αιτία ή άλλη κληρονομικοεμφυλιστική νόσο⁶. Οι πρωτοπαθείς-plus δυστονίες αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα μη εκφυλιστικών συνδρόμων στις οποίες η δυστονία συνυπάρχει με άλλη διαταραχή κινητικότητας, όπως ο παρκινσονισμός και ο μυόκλονος. Η δυστονία που απαντά στην l-dopa (περιλαμβάνει συμπτώματα παρκινσονισμού) και το σύνδρομο μυόκλονου-δυστονίας (μπορεί να κυριαρχεί ο μυόκλονος) είναι τα πιο συχνά σύνδρομα δυστονίας-plus⁶. Οι πρωτοπαθείς παροξυσμικές δυστονίες αποτελούν μια σπάνια και ετερογενή ομάδα διαταραχών με αιφνίδια και παροδικά επεισόδια δυστονίας μικρής διάρκειας που επαναλαμβάνονται και μπορεί να συνδυάζονται με άλλες υπερκινησίες^{6,7}. Οι δευτεροπαθείς (ή συμπτωματικές) δυστονίες οφείλονται σε αναγνωρίσιμη επίκτητη αιτία, ενώ οι κληρονομηθείσες δυστονίες οφείλονται σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα που συνήθως κληρονομούνται⁶.

Ένα σημαντικό γνώρισμα στην εκδήλωση της πρω-

τοπαθούς δυστονίας είναι η σχέση που παρατηρείται ανάμεσα στην ηλικία έναρξης της δυστονίας και στην ανατομική εντόπιση. Τα σύνδρομα που εμφανίζονται στην παιδική ηλικία ή στην εφηβεία είναι γενικά σπάνια, με συχνή μονογονιδιακή προέλευση και συνήθως εκδηλώνονται με δυστονία σε ένα άκρο που τείνει να εξελίσσεται σε γενικευμένη δυστονία, ενώ η δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή είναι σχετικά συχνή, αφορά κατά κανόνα σποραδικές περιπτώσεις, σπάνια προσβάλλει τα κάτω άκρα και παραμένει συνήθως εστιακή^{6,8-10}. Σημαντικά κλινικά στοιχεία που συντείνουν στον μονογονιδιακό τύπο δυστονίας είναι η πρώιμη έναρξη της νόσου, όπως προαναφέρθηκε, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, ο φαινότυπος και η εθνολογική προέλευση (π.χ. Εβραίοι Ασκανάζυ, Αμις-Μεννονίτες)⁹.

Η πρόοδος στον τομέα της γενετικής έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη αρκετών νέων γονιδίων και γενετικών θέσεων που συνδέονται με δυστονία τα τελευταία 15 χρόνια και έχουν εμπλουτίσει το "DYT" σύστημα ταξινόμησης βελτιώνοντας την προσπάθεια κατανόησης της παθογένειας των πρωτοπαθών δυστονιών^{4,5,11}. Η DYT ταξινόμηση αποτελεί περισσότερο μια λίστα που περιλαμβάνει μια ετερογενή κλινικά και γενετικά ομάδα διαταραχών με δυστονία, παρά για μια γενετική ταξινόμηση με την ουσιαστική έννοια της λέξης¹². Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί 21 διαφορετικές μορφές μονογονιδιακής δυστονίας και ταξινομούνται σαν DYT γενετικές θέσεις, οι περισσότερες από τις οποίες κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα με μειωμένη, όμως, διεισδυτικότητα^{4,5,11}. Η μειωμένη διεισδυτικότητα υποδηλώνει ένας δεύτερος «εκλυτικός παράγοντας», όπως ένας άλλος γενετικός ή περιβαλλοντολογικός παράγοντας είναι δυνατόν να εμπλέκεται στην πυροδότηση της έναρξης των δυστονικών συμπτωμάτων¹³. Έχουν συμπεριληφθεί οι DYT1-13, DYT15-21 και DYT23 δυστονίες¹⁴ (πίνακας 1). Η DYT14 δυστονία έχει αφαιρεθεί και επαναταξινομηθεί, καθώς η προσβεβλημένη οικογένεια αποδείχτηκε ότι ανήκει στην DYT5 δυστονία¹⁵.

Στις περισσότερες DYT δυστονίες έχει αναγνωριστεί γονίδιο ή γονιδιακή θέση, ενώ περιλαμβάνονται μορφές στις οποίες περιγράφεται μόνο ο φαινότυπος (DYT2, DYT4). Από τις είκοσι μία διαφορετικές μορφές μονογονιδιακής δυστονίας, εννιά ανήκουν στις πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες (DYT1, 2, 4, 6, 7, 13, 16, 17, 21, 23), πέντε στα σύνδρομα δυστονίας-plus (με παρκινσονισμό: DYT5, 12, 16, με μυόκλονο: DYT11, 15) και έξι στις παροξυσμικές δυσκινησίες (DYT8, 9, 10, 18, 19, 20). Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για τη DYT3 δυστονία (φυλοσύνδετη δυστονία-παρκινσονισμός), που εμφανίζεται στις Φιλιππίνες. Παθολογοανατομικές μελέτες σε εγκεφάλους ασθενών έχουν δείξει ατροφία με νευρωνική απώλεια και αστροκυττάρωση στον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος^{16,17}. Για το λόγο αυτό, πολλοί συγγραφείς κατατάσσουν τη DYT3 δυστονία στις κληρονομηθείσες

λιστικές δυστονίες^{5,10,11,17-19} και όχι στα σύνδρομα δυστονίας-plus^{4,8,20,21}.

Σε αυτή την ανασκόπηση θα περιγράψουμε αναλυτικά τις πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες και τα πρωτοπαθή σύνδρομα δυστονίας-plus που συνδέονται με γνωστά γονίδια εστιάζοντας στη φαινομενολογία και στα γενετικά τους γνωρίσματα και συμβαδίζοντας με τις νεότερες εξελίξεις. Δε θα συμπεριλάβουμε τις πρωτοπαθείς παροξυσμικές δυστονίες που με βάση την τρέχουσα ταξινόμηση ανήκουν στις πρωτοπαθείς δυστονίες, καθώς αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα διαταραχών που καλύπτονται από τον όρο «παροξυσμικές δυσκινησίες» και εξαιτίας του παροξυσμικού χαρακτήρα ο φαινότυπός τους διαφέρει από της τυπικής δυστονίας, ενώ συχνά χαρακτηρίζονται από την παρουσία άλλων ακούσιων κινήσεων^{4,7,9}.

Σύνδρομα πρωτοπαθούς αμιγούς δυστονίας

DYT1 δυστονία

Η δυστονία Oppenheim, όπως ονομάστηκε προς τιμήν του Hermann Oppenheim που πρωτοχρησιμοποίησε τον όρο δυστονία για την περιγραφή της το 1911, είναι πλέον γνωστή ως DYT1 δυστονία. Αποτελεί τη συχνότερη και σοβαρότερη μορφή κληρονομικής δυστονίας και είναι ιδιαίτερα συχνή στον πληθυσμό των Εβραίων Ασkenάζυ σαν αποτέλεσμα μιας αρχικής μετάλλαξης που εμφανίστηκε πριν από περίπου 350 χρόνια²².

Ο χαρακτηριστικός φαινότυπος της DYT1 δυστονίας²³ εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ηλικία (μέσος όρος έναρξης τα 13 έτη) και σχεδόν πάντα από ένα άκρο, (συνήθως το πόδι), επεκτείνεται στη συνέχεια στα άλλα άκρα και τους κορμικούς μύες και εξελίσσεται σε γενικευμένη δυστονία μέσα σε λίγα χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων, αλλά κατά κανόνα δεν προσβάλλει τους κρανιακούς μύες και τους μύες του λάρυγγα.

Ωστόσο, από τη στιγμή που έγινε εφικτός ο γενετικός έλεγχος, ο φαινότυπος της DYT1 δυστονίας άρχισε να διευρύνεται και να γίνεται αντιληπτή η κλινική ετερογένεια. Η φαινομενολογία είναι δυνατόν να ποικίλει ακόμα και στα μέλη της ίδιας οικογένειας, από σοβαρή, πρώιμη έναρξης, γενικευμένη δυστονία που είναι δυνατόν να εξελιχθεί σε «δυστονική καταίγδα» μέχρι ήπιας μορφής εστιακή δυστονία με πολύ όψιμη έναρξη^{24,25}. Έχουν περιγραφεί επίσης «άτυποι» φαινότυποι όπως γενικευμένη δυστονία με κρανιοαυχενική συμμετοχή, τμηματική ή πολυεστιακή δυστονία, όψιμη έναρξης εστιακή δυστονία (π.χ. σπασμός γραφές) ή όψιμη εξέλιξη των συμπτωμάτων, σύνδρομο μυόκλονου-δυστονίας^{23,26-29}. Παρά τη φαινοτυπική ποικιλία, φαίνεται ότι δύο κλινικά γνωρίσματα παραμένουν σχετικά σταθερά: 1) η έναρξη πριν τα 26 έτη και 2) η έναρξη της δυστονίας από ένα άκρο²⁶.

Η DYT1 δυστονία κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα αλλά με χαμηλή διεισ-

δυτικότητα, περίπου 30%, που σημαίνει ότι ένα μεγάλο ποσοστό των φορέων της μετάλλαξης παραμένουν ασυμπτωματικοί³¹. Αν τα συμπτώματα δεν εμφανιστούν μέχρι τα 26 έτη στους φορείς του παθολογικού γονιδίου, θεωρείται ασυνήθιστη η εκδήλωση συμπτωμάτων στην υπόλοιπη ζωή⁸. Το γονίδιο που συνδέεται με τη DYT1 δυστονία βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 9 (χρ 9q34), ονομάζεται TOR1A ή DYT1 γονίδιο και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη τορσίνη A. Η έλλειψη μιας τριπλέτας νουκλεοτιδίων GAG στο εξόνιο 5 της περιοχής κωδικοποίησης του γονιδίου TOR1A είναι υπεύθυνη για σχεδόν όλες τις περιπτώσεις DYT1 δυστονίας³², γεγονός που καθιστά ευκολότερο το γενετικό έλεγχο³³.

Το προϊόν κωδικοποίησης του γονιδίου TOR1A, η τορσίνη A, είναι μια πρωτεΐνη 332 αμινοξέων, που εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και την πυρηνική μεμβράνη και κατανέμεται ευρέως στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αποτελεί μέλος της AAA+-ATPάσης υπεροικογένειας, που φυσιολογικά θεωρείται ότι συμμετέχουν σε πολλαπλές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η σύντηξη των μεμβρανών, η διακίνηση κυστιδίων, η διαμόρφωση των πρωτεϊνών (συναρμολόγηση, αναδιπλώση, αποδόμηση) και η κυτταροσκελετική δυναμική. Παρά τις προόδους που έχουν σημειωθεί στη μελέτη της τορσίνης A, η ακριβής μοριακή της λειτουργία και ο ρόλος της στην εκδήλωση της δυστονίας δεν έχουν ακόμη ξεκαθαριστεί^{8,34-36}.

DYT6 δυστονία

Η DYT6 δυστονία περιγράφηκε το 1997 σε οικογένειες Άμις-Μεννονιτών με ένα μικτό φαινότυπο με πρώιμη έναρξη και συχνή προσβολή των άκρων αλλά επίσης των κρανιοαυχενικών μυών³⁷. Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα με ατελή διεισδυτικότητα υπολογιζόμενη στο 60% για Άμις-Μεννονίτες³⁸. Το 2009 οι Fuchs και συν³⁹, ανακάλυψαν το δεύτερο γονίδιο που συνδέεται με πρωτοπαθή αμιγή δυστονία και είναι υπεύθυνο για την DYT6 δυστονία, το THAP1 γονίδιο.

Σχεδόν στους μισούς ασθενείς (47%) η έναρξη των συμπτωμάτων αφορά το άνω άκρο και περίπου στο ένα τέταρτο τους κρανιακούς μύες (πρόσωπο, λάρυγγας), ενώ το υπόλοιπο ένα τέταρτο τον αυχένα^{38,40}. Στο 45% περίπου των προσβεβλημένων ατόμων εξελίσσεται σε γενικευμένη δυστονία^{40,41}. Σπάνια η έναρξη εντοπίζεται στο κάτω άκρο^{38,41}. Η ηλικία έναρξης τοποθετείται στην παιδική ηλικία ή την εφηβεία, αλλά κάπως αργότερα από την DYT1 δυστονία (μέσος όρος έναρξης τα 17 έτη)⁴⁰. Ο φαινότυπος της DYT6 δυστονίας διαφέρει από της DYT1. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αφορούν προσβολή των άκρων αλλά και της κρανιοαυχενικής περιοχής με συχνή προσβολή της ομιλίας και τη δυσφωνία να είναι κοινό γνώρισμα⁴²⁻⁴⁴. Η συχνή κρανιοαυχενική προσβολή και η δυσφωνία διαφοροποιούν την DYT6 από τη DYT1⁴¹.

Το THAP1 γονίδιο κωδικοποιεί την Thanatos-

associated protein 1, μια πρωτεΐνη 213 αμινοξέων η οποία ανήκει σε ομάδα πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη μεταγραφική ρύθμιση, στην απόπτωση και στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και εκφράζεται ευρέως στον εγκέφαλο και άλλους εξωνευρικούς ιστούς^{41,45}. Ο μηχανισμός πίσω από τη δυσλειτουργία της THAP1 πρωτεΐνης στη DYT6 δυστονία δεν είναι τόσο γνωστός όσο της τορσίνης Α. Έχει, όμως, βρεθεί ότι το THAP1 γονίδιο ρυθμίζει την έκφραση του TOR1A γονιδίου αλληλεπιδρώντας με τον προαγωγέα του. Έτσι, μια μεταγραφική απορρύθμιση του TOR1A γονιδίου από THAP1 μεταλλάξεις μπορεί να αποτελεί αιτία δυστονίας υποδηλώνοντας ένα κοινό παθογενετικό δρόμο για τις DYT1 και DYT6 δυστονίες^{46,47}.

Μεταλλάξεις στο THAP1 γονίδιο αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό ποσοστό πρώιμης έναρξης πρωτοπαθούς δυστονίας σε οικογένειες αρνητικές για DYT1 δυστονία, αλλά σε αντίθεση με την DYT1 δυστονία οι THAP1 μεταλλάξεις παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία^{39-44,48,49}. Πολυάριθμες μεταλλάξεις, κυρίως δυσσυνθετικές, έχουν εντοπιστεί και στα 3 εξόνια του THAP1 γονιδίου σε οικογένειες με δυστονία με κраниοαυχενική επικράτηση^{42,44}. THAP1 μεταλλάξεις έχουν επίσης βρεθεί σε μικρό ποσοστό σποραδικών περιπτώσεων εστιακής ή τμηματικής όψιμης δυστονίας (έναρξη την 5^η ή 6^η δεκαετία) που προσβάλλει κυρίως την αυχενική περιοχή ή το λάρυγγα, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο στην παθογένεση όψιμων, εστιακών/τμηματικών, σποραδικών μορφών δυστονίας^{48,50}. Οι ομόζυγες THAP1 μεταλλάξεις είναι σπάνιες, προκαλούν δυστονία και είναι δυνατόν να συνδέονται με λιγότερο σοβαρή δυσλειτουργία της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης σε σχέση με τις ετερόζυγες μεταλλάξεις^{44,51}. Μέχρι στιγμής δεν έχουν προκύψει ξεκάθαρες σχέσεις γονότυπου-φαινότυπου^{40-42,49}, αλλά διαφαίνεται ότι THAP1 μεταλλάξεις τείνουν να επηρεάσουν χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία έναρξης και η ανατομική κατανομή των συμπτωμάτων^{40,49}.

DYT23 Δυστονία

Πρόκειται για την τελευταία είσοδο στη DYT ταξινόμηση (OMIM 614860). Πιο συγκεκριμένα, πολύ πρόσφατη γενετική μελέτη σε μεγάλη οικογένεια γερμανικής καταγωγής με αυχενική δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή που πρωτοπεριγράφηκε το 1993⁵² αναγνώρισε μετάλλαξη στο γονίδιο CIZ1⁵³. Το γονίδιο CIZ1 κωδικοποιεί μια p21^{Cip1/Waf1}-αλληλεπιδρώσα με δακτύλιο Zn πρωτεΐνη 1 (CIZ1), που εμπλέκεται στη σύνθεση DNA και στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου G1/S. Η οικογένεια που περιλάμβανε και ένα ζευγάρι μονοζυγωτικών διδύμων εμφάνιζε αυχενική δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή, τυπικά κατά την 4^η και 5^η δεκαετία ζωής. Η πρόσφατη γενετική μελέτη των Xiao και συν⁵³, αναγνώρισε δύο ακόμη CIZ1 δυσσυνθετικές μεταλλάξεις σε πληθυσμό 308 καυκάσιων με οικογενή ή σποραδική αυχενική δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή.

Σύνδρομο δυστονίας-plus

Δυστονία που απαντά στην l-dopa (DYT5)

Πρωτοπεριγράφηκε από τον Segawa (1971) σαν κληρονομική προϊούσα δυστονία με αξιοσημείωτη ημερήσια διακύμανση⁵⁴. Το 1988 εισήχθηκε ο όρος δυστονία που απαντά στην l-dopa (DRD) εξαιτίας της αξιοσημείωτης επίδρασης της l-dopa σε αυτή την ομάδα ασθενών⁵⁵. Είναι γνωστή επίσης σαν σύνδρομο Segawa ή αυτοσωματική κυρίαρχη ανεπάρκεια GCH1⁵⁶.

Ο κλασικός φαινότυπος^{54,56} χαρακτηρίζεται από εκδήλωση της νόσου στην παιδική ηλικία (μέσος όρος έναρξης τα 6 έτη) με δυστονία στα κάτω άκρα που συνδέεται με παράξενο βάδισμα (ραιβοϊπποποδία και/ή βάδισμα στα δάκτυλα των ποδιών) και εξελίσσεται σε γενικευμένη δυστονία με επικράτηση στα κάτω άκρα. Παρκινσονισμός μπορεί να αναπτυχθεί σύγχρονα ή συνήθως αργότερα στη διάρκεια της νόσου, καθώς επίσης και τρόμος θέσεως. Ένα από τα γνωρίσματά της είναι η σημαντική ημερήσια διακύμανση των συμπτωμάτων, τα οποία επιδεινώνονται στη διάρκεια της ημέρας και βελτιώνονται με τον ύπνο. Είναι δυνατόν σε κάποιες περιπτώσεις να υπάρχουν «ψευδοπυραμιδικά» στοιχεία, ζωηρά αντανάκλαστικά, κλόνος και δυστονικός εκτατικός μέγας δάκτυλος στους παιδιατρικούς ασθενείς και έτσι πολλές φορές τίθεται λανθασμένα η διάγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης ή της κληρονομικής σπαστικής παραπληγίας^{57,58}.

Σε βάθος χρόνου το κλινικό φάσμα της νόσου έχει επεκταθεί και έχουν καταγραφεί και άλλοι φαινότυποι. Παρατηρείται πρώιμη έναρξης «ήπια» μορφή με επεισοδιακή δυστονία, βάδισμα στα δάκτυλα ή προοδευτική σκολίωση που συχνά δεν απαιτεί θεραπεία⁵⁹. Παρκινσονισμός μπορεί να αποτελεί αρχική εκδήλωση της νόσου στην ενήλικη ζωή με ήπια δυστονικά στοιχεία, απουσία ημερήσιας διακύμανσης και βραδεία εξέλιξη. Σ' αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται η διάκριση από μορφές νεανικού παρκινσονισμού και ιδιαίτερα από την αυτοσωματική επικρατητική μορφή νόσου του Parkinson που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο της παρκίνης⁵⁹⁻⁶¹.

Το χαρακτηριστικό, όμως, σε όλους τους κλινικούς υποτύπους της DRD είναι μια θεαματική και παρατεταμένη απάντηση σε χαμηλές δόσεις l-dopa. Χρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη levodopa, όπως δυσκινήσιες ή κινητικές διακυμάνσεις είναι ασυνήθιστο να συμβούν⁵⁹. Πρόκειται, επομένως, για μια θεραπεύσιμη διαταραχή και για το λόγο αυτό είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση. Η DRD πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε δυστονικού συνδρόμου με έναρξη στην παιδική ή εφηβική ηλικία, καθώς επίσης και στις περιπτώσεις νεανικού παρκινσονισμού^{4-6,59-61}.

Η κλασική δυστονία που απαντά στην l-dopa κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό χαρακτήρα με μειωμένη διεισδυτικότητα, η οποία, όμως,

είναι αξιοσημείωτα υψηλότερη στα κορίτσια⁶² και οφείλεται σε μια από τις πολυάριθμες μεταλλάξεις (>100), συχνά και *de novo*, στο γονίδιο για την GTP κυκλοδρόληση, 1 (GCH1), γεγονός που καθιστά το γενετικό έλεγχο δύσκολο και όχι ευρέως διαθέσιμο^{62,63}. Το ένζυμο GCH1 συμμετέχει στη σύνθεση της τετραϋδροβιοπτερίνης, συμπαράγοντα της υδροξυλάσης της τυροσίνης, που συμμετέχει με τη σειρά της στη σύνθεση της ντοπαμίνης από την τυροσίνη⁶⁴. Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων συνδέονται με τον κλασικό φαινότυπο της νόσου. Ωστόσο, η φαινοτυπική ετερογένεια είναι μεγάλη και δεν επιτρέπει την ανίχνευση μέχρι στιγμής συσχετίσεων φαινότυπου-γονότυπου με συγκεκριμένες ετερόζυγες μεταλλάξεις ακόμα και σε μεγάλες σειρές περιστατικών⁶. Σε κάποιες περιπτώσεις με σύνθετες ετερόζυγες και ομόζυγες μεταλλάξεις η κλινική εικόνα είναι βαρύτερη^{59,64}.

Υπάρχουν και άλλες αρκετά σπάνιες κληρονομικές διαταραχές στην οδό σύνθεσης της ντοπαμίνης που προκαλούν επίσης δυστονία που απαντά στην *l-dopa*. Πρόκειται για αυτοσωματικές υπολειπόμενες μορφές δυστονίας που απαντούν στην *l-dopa* και προκαλούνται από σύνθετες ή ομόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο της υδροξυλάσης της τυροσίνης (TH)⁶⁵ ή της ρεδοκτάσης της σεπιαπτερίνης (SPR)⁶⁶ και συνδέονται με ένζυμα που εμπλέκονται επίσης στη σύνθεση της ντοπαμίνης. Το φαινοτυπικό φάσμα αυτών των διαταραχών είναι πολύ ευρύτερο με πρόσθετα γνωρίσματα στα πλαίσια ενός βαρύτερου νευρολογικού συνδρόμου με σύνθετο φαινότυπο⁶⁴. Η περαιτέρω ανάλυση αυτών ξεφεύγει από τους στόχους αυτής της ανασκόπησης.

Μυόκλονος-δυστονία (DYT11)

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την παρουσία μυοκλονίων μεμονωμένα ή συχνά σε συνδυασμό με δυστονία⁶⁷. Η έναρξη συνήθως συμβαίνει στην παιδική ηλικία ή την εφηβεία και νωρίτερα στα κορίτσια⁶⁸. Στον τυπικό φαινότυπο⁶⁷⁻⁷² κυριαρχεί ο μυόκλονος κυρίως στο άνω τμήμα του σώματος (αυχένος, κορμός, άκρα) με επικράτηση των κεντρομελικών μυών. Τα μυοκλονικά τινάγματα είναι πολύ σύντομα, γι' αυτό και καλούνται «κεραυνοβόλα» τινάγματα⁶⁹. Λιγότερο συχνά προσβάλλονται τα κάτω άκρα^{71,72,73,74}. Η δυστονία, όταν είναι παρούσα, είναι ήπια προς μέτρια, προσβάλλει συνήθως τον αυχένα ή τα άνω άκρα και εκδηλώνεται σαν αυχενική δυστονία, δυστονική θέση άκρας χείρας ή σπασμό γραφέως^{69,72}. Ο φαινότυπος της αμιγούς δυστονίας έχει παρατηρηθεί μόνο σε λίγους ασθενείς^{67,68,70,72}. Θεαματική είναι βελτίωση του μυόκλονου με την κατανάλωση αλκοόλ στην πλειοψηφία των ασθενών^{4,67,69,71}. Ψυχιατρικές εκδηλώσεις όπως κρίσεις πανικού, κατάθλιψη, ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά, κατάχρηση αλκοόλ, διάσπαση προσοχής εμφανίζονται συχνά στη DYT11 δυστονία^{67,73,75,76}.

Παρατηρείται κλινική ετερογένεια και άτυποι φαινότυποι, όπως πολύ πρώιμη ή όψιμη έναρξη της νό-

σου^{70,72}, περιφερικός μυόκλονος στα άνω άκρα, σπασμός γραφέως σαν μόνη εκδήλωση^{72,74} και επικρατούσα προσβολή των κάτω άκρων^{71,72,74}.

Η DYT11 δυστονία είναι αυτοσωματική κυρίαρχη διαταραχή που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της ε-σαρκογλυκάνης (SCGE), που εντοπίζεται στη χρωμοσωμική περιοχή 7q21⁷⁷. Αξιοσημείωτα μειωμένη διεισδυτικότητα παρατηρείται σε μητρική προέλευση του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου λόγω της μητρικής αποτύπωσης του SCGE γονιδίου, με αποτέλεσμα η νόσος να εκδηλώνεται κατά κανόνα όταν το παθολογικό αλληλόμορφο προέρχεται από τον πατέρα^{78,79}. Η ε-σαρκογλυκάνη είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, που ανήκει στην οικογένεια των σαρκογλυκανών, οι οποίες αποτελούν τμήμα του συμπλέγματος δυστροφίνης-γλυκοπρωτεΐνης στον εγκέφαλο και τους μύες. Δεν είναι ακόμη γνωστός ο ρόλος της ε-σαρκογλυκάνης στον εγκέφαλο και στην παθογένεση του συνδρόμου μυόκλονου-δυστονίας^{4,11,13}.

Η DYT11 δυστονία μπορεί να προκληθεί από μια ποικιλία μεταλλάξεων⁶⁷. Δεν έχουν περιγραφεί ξεκάθαρως συσχετίσεις μεταξύ γονότυπου-φαινότυπου^{68,80}. Εξαιρέση αποτελούν χρωμοσωμικές μικροελλείψεις που περιλαμβάνουν όλο το SCGE γονίδιο αλληλά και γειτονικά γονίδια και μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο μυόκλονου-δυστονίας μαζί με πρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά, γι' αυτό και αποκαλείται σύνδρομο μυόκλονου-δυστονίας plus. Ο σύνθετος φαινότυπος περιλαμβάνει επιπρόσθετα νοντική καθυστέρηση, μικροκεφαλία, δυσμορφία προσώπου, κοντό ανάστημα, κώφωση^{67,81,82}.

Μια νέα γενετική θέση μυόκλονου-δυστονίας (DYT15) χαρτογραφήθηκε στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 18q11 σε μια μόνο μεγάλη Καναδέζικη οικογένεια^{83,84}. Το υπεύθυνο γονίδιο δεν έχει ακόμη αναγνωριστεί. Σε αυτή την οικογένεια ο φαινότυπος είναι όμοιος με της DYT11 δυστονίας.

Ταχείας έναρξης δυστονία-παρκινσονισμός (DYT12)

Η ταχείας έναρξης δυστονία-παρκινσονισμός (DYT12) αποτελεί ένα εξαιρετικά σπάνιο σύνδρομο δυστονίας-plus που εκδηλώνεται σε νεαρή ηλικία με οξεία εμφάνιση δυστονίας-παρκινσονισμού που εξελίσσεται γρήγορα σε ήπια ως μέρες και πυροδοτείται από φυσικό ή συναισθηματικό στρες (ηοίμωξη, άσκηση). Τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια⁸⁵ περιλαμβάνουν: 1) την απότομη εμφάνιση δυστονίας με στοιχεία παρκινσονισμού μέσα σε ήπια ως ώρες, 2) μια ξεκάθαρη κεφαλοουραία συμμετοχή (πρόσωπο > άνω άκρα > κάτω άκρα), 3) προμνηκικά συμπτώματα. Καταγράφονται επίσης ψυχικές διαταραχές⁸⁶. Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα με ποικίλη διεισδυτικότητα. Το γονίδιο ATP1A3 χαρτογραφήθηκε το 2004 στο χρ 19q13 και κωδικοποιεί την Na⁺/K⁺ ATPάση α3 (ATP1A3), μια καταλυτική υπομονάδα της αντλίας νατρίου-καλίου⁸⁷.

Δυστονία-παρκινσονισμός (DYT16)

Πρόσφατα, έχει περιγραφεί σε δύο ομόαιμες, μη συνδεδεμένες οικογένειες από τη Βραζιλία μια πρώιμη έναρξης γενικευμένη μορφή δυστονίας-παρκινσονισμού (DYT16) κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, που οφείλεται σε δυσονηματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο που απαντά στο στρες PRKRA⁸⁸. Ο φαινότυπος^{88,89} χαρακτηρίζεται από γενικευμένη δυστονία με προσβολή του κορμού και του αυχένα σε μεγαλύτερο βαθμό από τα άκρα, στοματογοναθική δυστονία, σπασμωδική δυσφωνία, καθώς επίσης και στοιχεία παρκινσονισμού σε κάποια μέλη, συμπτώματα που δεν απαντούν σε θεραπεία με l-dopa. Έχει επίσης αναφερθεί ετερόζυγη μετάλλαξη σε νεαρό αγόρι από τη Γερμανία, χωρίς οικογενειακό ιστορικό που ξεκίνησε με δυστονία από το πόδι και γενικεύτηκε αργά χωρίς συμμετοχή των κρανιακών μυών⁹⁰. Το PRKRA γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση PRK, που εμπλέκεται στην μετάδοση πληροφοριών στην κυτταρική διαφοροποίηση πολλαπλασιασμό και απόπτωση⁸⁸.

Διαγνωστική προσέγγιση και κατευθυντήριες οδηγίες για τη γενετική διάγνωση της δυστονίας

Σε έναν ασθενή με αμιγή δυστονία η ηλικία έναρξης, η θέση εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων και το οικογενειακό ιστορικό είναι από τα κύρια στοιχεία στη διαγνωστική προσέγγιση³⁶. Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού συνηγορεί σαφώς υπέρ της μονογονιδιακής μορφής δυστονίας. Ωστόσο, το αρνητικό οικογενειακό ιστορικό είναι μικρής αξίας εξαιτίας της μειωμένης διεισδυτικότητας σε πολλές δυστονίες. Η πρώιμη έναρξη συνηγορεί επίσης υπέρ της μονογονιδιακής δυστονίας. Από τις αμιγείς δυστονίες η DYT1 είναι η συχνότερη και πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις με πρώιμη έναρξη δυστονίας από τα άκρα και γρήγορη γενίκευση.

Με βάση τις EFNS κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση της δυστονίας⁶ συστήνεται γενετικός έλεγχος για DYT1 σε πρωτοπαθή δυστονία με έναρξη από τα άκρα σε άτομα ηλικίας < 30 ετών και σε >30 έτη, εφόσον υπάρχει συγγενής με πρώιμη έναρξη δυστονίας, ενώ δε συνιστάται έλεγχος σε ασυμπτωματικά μέλη της οικογένειας. Επίσης, συστήνεται έλεγχος για DYT6 σε πρώιμης έναρξης δυστονίες ή σε οικογενείς περιπτώσεις δυστονίας με κρανιο-αυχενική συμμετοχή ή μετά από αποκλεισμό της DYT1 δυστονίας. Οι άλλες μορφές αμιγούς δυστονίας είναι πολύ λιγότερο συχνές. Άτομα με πρώιμης έναρξης μυόκλινο στα άνω άκρα ή στον αυχένα, ειδικά αν κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό χαρακτήρα και ενεργοποιείται με την κίνηση πρέπει να ελέγχονται για το DYT11 γονίδιο.

Σημαντικό στοιχείο που πρέπει να έχει υπόψη ο κλινικός νευρολόγος είναι η διαγνωστική χορήγηση l-dopa σε κάθε ασθενή με πρώιμη έναρξη δυστονίας

που δεν έχει τεθεί διάγνωση Η δυστονία που απαντά στην l-dopa είναι φαινοτυπικά πολύ ετερογενής και χρειάζεται να λαμβάνεται υπόψη ακόμη και σε περιπτώσεις εστιακής δυστονίας με έναρξη στην ενήλικη ζωή. Σημαντική είναι η διαφορική διάγνωση από το νεανικό παρκινσονισμό. Χρειάζεται προσοχή σε περιπτώσεις ασθενών με νεανικό παρκινσονισμό, ειδικά οφειλόμενο σε μετάλλαξη στο γονίδιο της παρκίνης, καθώς μπορεί να εμφανίσουν δυστονία με παρκινσονισμό και καλή απάντηση στη levodopa^{4-6,59-61}.

Συμπερασματικά, το φάσμα των πρωτοπαθών δυστονικών συνδρόμων είναι ιδιαίτερος ευρύ και ετερογενές. Η εξέλιξη στον τομέα της γενετικής έχει συμβάλει σημαντικά στη διεύρυνση της φαινομενολογίας αυτών των διαταραχών και στη διατύπωση και ανάλυση νέων γενετικών μορφών. Οι εξελίξεις φυσικά δεν σταματούν. Από τη μια πλευρά, βρίσκεται η πρόσφατη εισαγωγή στη DYT ταξινόμηση της DYT23 δυστονίας, από την άλλη, η αμφισβήτηση της DYT7 γενετικής θέσης για την αυχενική δυστονία⁹¹, ενώ επί του παρόντος, ομάδα εργασίας έχει αναλάβει την εκ νέου αναθεώρηση της ταξινόμησης της δυστονίας²¹. Περαιτέρω έρευνα στη γενετική αυτών των διαταραχών θα συμβάλει στην αποσαφήνιση της μοριακής βάσης αυτών των νοσημάτων και κατ' επέκταση στο σχεδιασμό ειδικών θεραπειών.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Fahn S, Marsden CD, Calne DB: Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD and Fahn S (eds). *Movement disorders 2*, Butterworths, London, 1987, p. 332-358.
2. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1-8.
3. Fahn S. Classification of movement disorders. *Mov Disord* 2011; 26: 947-957.
4. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1074-1085.
5. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and practice of movement disorders*, 2nd ed, Elsevier, Philadelphia, 2011.
6. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18: 5-18.
7. Bhatia KP. The paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord* 2011; 26: 1157-1165.
8. Tanabe LM, Kim CE, Alagem N, Dauer WT. Primary dystonias: molecules and mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 598-609.
9. Schmidt A, Klein C. The role of genes in causing dystonia. *Eur J Neurol* 2010; 17 Suppl 1: 65-70.
10. Bertram KL, Williams DR. Diagnosis of dystonic syndromes- a new eight-question approach. *Nature Rev Neurol* 2012; 8: 275-283.

11. LeDoux MS. The genetics of dystonias. *Adv Genet* 2012; 79: 35-85.
12. Klein C. Movement disorders: Classifications. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 425-439.
13. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonia. *Nat Rev Neurol* 2008; 9: 222-234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
14. Wider C, Melquist S, Hauf M, Solida A, Cobb SA, Kachergus JM et al. Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in GCH1: redefining DYT14 as DYT5. *Neurology* 2008; 70: 1377-1383.
15. Waters CH, Faust PL, Powers J, Vinters H, Moskowitz C, Nygaard T et al. Neuropathology of lubag (X-linked dystonia-parkinsonism). *Mov Disord* 1993; 8: 387-390.
16. Pasco PM, Ison CV, Muñoz EL, Magpusao NS, Cheng AE, Tan KT et al. Understanding XDP through imaging, pathology and genetics. *Int J Neurosci* 2011; 121: 12-17.
17. deCarvalho Aguiar P, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 316-25.
18. Elia AE, Lalli S, Albanese A. Differential diagnosis of dystonia. *Eur J Neurol* 2010; 17 Suppl 1: 1-8.
19. Spatola M, Wider C. Overview of primary monogenic dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 Suppl 1: 158-161.
20. Albanese A, Lalli S. Update on dystonia. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 483-490.
21. Risch N, de Leon D, Ozelius L, Kramer P, Almasy L, Singer B et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet* 1995; 9: 152-9.
22. Valente EM, Warner TT, Jarman PR, Mathen D, Fletcher NA, Marsden CD et al. The role of DYT1 in primary torsion dystonia in Europe. *Brain* 1998; 121: 2335-2339.
23. Opal P, Tinter R, Jankovic J, Leung J, Breakefield XO, Friedman J et al. Intrafamilial phenotypic variability of DYT 1: from asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. *Mov Disord* 2002; 17: 339-345.
24. Gambarin M, Valente EM, Liberini P. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov Disord* 2006; 21: 1782-1784.
25. Edwards M, Wood N, Bhatia K. Unusual phenotypes in DYT1 dystonia: a report of five cases and a review of the literature. *Mov Disord* 2003; 18: 706-711.
26. Grundmann K, Laubis-Hermann U, Bauer I, Dressler D, Vollmer-Haase J, Bauer P et al. Frequency and phenotypic variability of the GAG deletion of the DYT1 gene in an unselected group of patients with dystonia. *Arch Neurol* 2003; 60: 1266-1270.
27. Bentivoglio AR, Loi M, Valente EM, Ialongo T, Tonali P, Albanese A. Phenotypic variability of DYT1-PTD: does the clinical spectrum include psychogenic dystonia? *Mov Disord* 2002; 17: 1058-1063.
28. Gatto EM, Pardal MM, Micheli FE. Unusual phenotypic expression of DYT1 mutation. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 277-279.
29. Stamelou M, Edwards MJ, Bhatia KP. Late onset rest-tremor in DYT1 dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; Epub ahead of print.
30. Risch NJ, Bressman SB, deLeon D, Brin MF, Burke RE, Greene PE et al. Segregation analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews suggests autosomal dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 533-538.
31. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, de Leon D, Brin MF, Raymond D, Corey DP, Fahn S, Risch NJ, Buckler AJ, Gusella JF, Breakefield XO: The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997, 17:40-48.
32. Klein C, Friedman J, Bressman S, Vieregge P, Brin MF, Pramstaller PP et al. Genetic testing for early-onset dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method experiences from testing of a large patient cohort and ethical aspects. *Gene Test* 1999; 3: 323-328.
33. Breakefield XO, Kamm C, Hanson PI. Torsin A: Movement at many levels. *Neuron* 2001; 31: 9-12.
34. Granata A, Schiavo G, Warner TT. Torsin A and dystonia: from nuclear envelope to synapse. *J Neurochem* 2009; 109: 1596-1609.
35. Müller U. The monogenic primary dystonias. *Brain* 2009; 132: 2005-2025.
36. Almasy L, Bressman SB, Raymond D, Kramer PL, Greene PE, Heiman GE et al. Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families. *Ann Neurol* 1997; 42: 670-673.
37. Saunders-Pullman R, Raymond D, Senthil G, Kramer P, Ohmann E, Deligtisch A et al. Narrowing the DYT6 dystonia region and evidence for locus heterogeneity in the Amish-Mennonites. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 2098-2105.
38. Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R, Raymond D, Ehrlich ME, Bressman SB et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2009, 41:286-288.
39. LeDoux MS, Xiao J, Rudzinska M, Bastian RW, Wszolek ZK, Van Gerpen JA. Genotype-phenotype correlations in THAP1 dystonia:

- Molecular foundations and description of new cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 414-425.
41. Blanchard A, Ea V, Roubertie A, Martin M, Coquart C, Claustres M et al. DYT6 dystonia: Review of the literature and creation of the UMD Locus-specific database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. *Hum Mutat* 32: 1213-24.
 42. Bressman SB, Raymond D, Fuchs T, Heiman GA, Ozelius LJ, Saunders-Pullman R. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 441-446.
 43. Djarmati A, Schneider SA, Lohmann K, Winkler S, Pawlack H, Hagenah J et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening. *Lancet Neurol* 2009; 8: 447-452.
 44. Houlden H, Schneider SA, Paudel R, Melchers R, Schwingenschuh P, Edwards M et al. THAP1 mutations (DYT6) are an additional cause of early-onset dystonia. *Neurology* 2010; 74:846-850.
 45. Bragg DC, Armata IA, Nery FC, Breakfield XO, Sharma N. Molecular pathways in dystonia. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 136-147.
 46. Gavarini S, Cavrol C, Fuchs T, Lyons N, Ehrlich ME, Girard JP et al. Direct interaction between causative genes of DYT1 and DYT6 primary dystonia. *Ann Neurol* 2010; 68: 549-553.
 47. Kaiser FJ, Osmanovic A, Rakovic A, Erogullari A, Uflacker N, Braunholz D et al. The dystonia gene DYT1 is repressed by transcription factor THAP1 (DYT6). *Ann Neurol* 2010; 68: 554-559.
 48. Xiao J, Zhao Y, Bastian RW, Perlmutter JS, Racette BA, Tabbal SD et al. Novel THAP1 sequence variants in primary dystonia. *Neurology* 2010; 74: 229-238.
 49. Xiromerisiou G, Houlden H, Scarneas N, Stamelou M, Kara E, Hardy J et al. THAP1 mutations and dystonia phenotypes: genotype phenotype correlations. *Mov Disord* 2012; 27: 1290-1294.
 50. Söhn AS, Glöckle N, Doetzer AD, Deuschl G, Felbor U, Topka HR. Prevalence of THAP1 sequence variants in German patients with primary dystonia. *Mov Disord* 2010; 25: 1982-1986.
 51. Schneider SA, Ramirez A, Shaiffee K, Kaiser FJ, Erogullari A, Brüggermann N et al. Homozygous THAP1 mutations as cause of early-onset generalized dystonia. *Mov Disord* 2011; 26: 858-61.
 52. Uitti RJ, Maraganore DM. Adult onset familial cervical dystonia: report of a family including monozygotic twins. *Mov Disord* 1993; 8: 489-94.
 53. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, Vemula SR, Perlmutter JS, Zbigniew K et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann Neurol* 2012; 71: 458-469.
 54. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215-233.
 55. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 377-384.
 56. Segawa M. Dopa-responsive dystonia. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 539-557.
 57. Nygaard TG, Waran SP, Levine RA, Naini AB, Chutorian AM. Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 236-240.
 58. Jan MMS. Misdiagnoses in children with dopa-responsive dystonia. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 298-303.
 59. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 839-845.
 60. Tassin J, Dürr A, Bonnet AM, Gil R, Vidailhet M, Lücking CB et al. Levodopa-responsive dystonia GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? *Brain* 2000; 123: 112-121.
 61. Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case studies. *Brain* 2003; 126: 1279-1292.
 62. Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM, Bird TD, Huntar A, Sadeh M et al. Gender-related penetrance and de novo GTP-cyclohydrolase I gene mutations in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 1998; 50: 1015-1120.
 63. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994; 8: 236-242.
 64. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales SJ, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 721-733.
 65. Lüdecke B, Dworniczak B, Bartholome K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome. *Hum Genet* 1995; 123-125.
 66. Bonafé L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum*

- Genet 2001; 69: 269-277.
67. Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apertis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord* 2009; 479-489.
 68. Raymond D, Saunders-Pullman R, de Carvalho Aguiar P, Schule B, Kock N, Friedman J et al. Phenotypic spectrum and sex effects in eleven myoclonus-dystonia families with ε-sarcoglycan mutations. *Mov Disord* 2009; 23: 588-592.
 69. Asmus F, Zimprich A, Tezenas du Montcel S, Kabus C, Deuschl G, Kupsch A et al. Myoclonus-dystonia syndrome: ε-sarcoglycan mutations and phenotype. *Ann Neurol* 2002; 52: 489-492.
 70. Valente EM, Edwards MJ, Mir P, DiGiorgio A, Salvi S, Davis M et al. The epsilon-sarcoglycan gene in myoclonic syndromes. *Neurology* 2005; 64: 737-739.
 71. Roze E, Apartis E, Clot F, Dorison N, Thobois S, Guyant-Marechal L et al. Myoclonus-dystonia: clinical and electrophysiologic pattern related to SCGE mutations. *Neurology* 2008; 70: 1010-1016.
 72. Nardocci N, Zorzi G, Barzaghi C, Zibordi F, Ciano C, Ghezzi D et al. Myoclonus-dystonia syndrome: Clinical presentation, disease course and genetic features in 11 families. *Mov Disord* 2008; 23: 28-34.
 73. Doheny DO, Brin MF, Morrison CE, Smith CJ, Walker RH, Abbasi S et al. Phenotypic features of myoclonus-dystonia in three kindreds. *Neurology* 2002; 59: 1187-1196.
 74. Koukouni V, Valente EM, Cordivari C, Bhatia KP, Quinn NP. Unusual familial presentation of epsilon-sarcoglycan gene mutation with falls and writer's cramp. *Mov Disord* 2008; 23: 1913-1915.
 75. Hess CW, Raymond D, de Carvalho Aguiar P, Frucht S, Shriberg J, Heiman GA et al. Myoclonus-dystonia, obsessive-compulsive disorder, and alcohol dependence in SCGE mutation carriers. *Neurology* 2007; 68: 522-524.
 76. Peal KJ, Waite AJ, Blake DJ, Owen MJ, Morris HR. Psychiatric disorders, myoclonus dystonia, and the epsilon-sarcoglycan gene: a systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 1939-1942.
 77. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, Naumann M, Berg D, Bertram M et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 66-69.
 78. Müller B, Hedrich K, Kock N, Dragasevic N, Svetel M, Garrels J et al. Evidence that paternal expression of the epsilon-sarcoglycan gene accounts for reduced penetrance in myoclonus-dystonia. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1303-1311.
 79. Grabowski M, Zimprich A, Lorenz-Depiereux B, Kalscheuer V, Asmus F, Gasser T et al. The epsilon-sarcoglycan gene (SGCE), mutated in myoclonus-dystonia syndrome, is maternally imprinted. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 138-144.
 80. Grünevald A, Djarmati A, Lohmann-Hedrich K, Farrell K, Zeller JA, Allert N et al. Myoclonus-dystonia: significance of large SGCE deletions. *Hum Mutat* 2008; 29: 331-332.
 81. Asmus F, Hjermand LE, Dupont E, Wagenstaller J, Haberlandt E, Munz M et al. Genomic deletion at the epsilon-sarcoglycan locus determines the clinical phenotype. *Brain* 2007; 130: 2736-2745.
 82. Saugier-Verber P, Doummar D, Barthez M-A, Czernecki V, Drouot N, Apartis E et al. Myoclonus dystonia plus syndrome due to a novel 7q21 microdeletion. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 1244-1249.
 83. Grimes DA, Bulman D, St George-Hyslop P, Lang AE. Inherited myoclonus-dystonia: evidence supporting genetic heterogeneity. *Mov Disord* 2001; 16: 106-110.
 84. Grimes DA, Han F, Lang A, St George-Hyslop P, Racacho L, Bulman DE. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia. *Neurology* 2002; 59: 1183-1186.
 85. Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, Borg M, Frijns CJM, Gollamudi S et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3. *Brain* 2007; 130: 828-835.
 86. Brashear A, Cook JF, Hill DF, Amponsah A, Snively BM, Light L et al. Psychiatric disorders in rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neurology* 2012; 79: 1168-1173.
 87. deCarvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, Zaremba J, Liu L, Caton M et al. Mutations in the Na(+)/K(+)-ATPase alpha-3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004; 43: 169-175.
 88. Camargos S, Scholz S, Sim n-S nchez J, Pais n-Ruiz C, Lewis P, Hernandez D et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet Neurol* 2008; 7: 207-215.
 89. Camargos S, Lees AJ, Singleton A, Cardoso F. DYT16: the original cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1012-1014.
 90. Seibler P, Djarmati A, Langpap B, Hagenah J, Schmidt A, Bruggermann N et al. A heterozygous frameshift mutation in PRKRA (DYT16) associated with generalized dystonia in a German patient. *Lancet Neurol* 2008; 7: 380-381.
 91. Winter P, Kamm C, Biskup S, Köhler A, Leube B, Auburger G et al. DYT7 gene locus for cervical

- dystonia on chromosome 18p is questionable. *Mov Disord* 2012; Epub ahead of print.
92. Gimenez-Roldan S, Delgado G, Marin M, Villanueva JA, Mateo D. Hereditary torsion dystonia in gypsies. *Adv Neurol* 1988; 50: 73-81.
 93. Lee LV, Kupke KG, Gonzaga-Caballar F, Ortiz MH, Müller U. The phenotype of X-linked dystonia-parkinsonism syndrome: an assessment of 42 cases in the Philippines. *Medicine* 1991; 70: 179-187.
 94. Nolte D, Niemann S, Müller U. Specific changes in multiple transcript system DYT3 are associated with X-linked dystonia parkinsonism. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100: 10347-10352.
 95. Makino S, Kaji R, Ando S, Tomizawa M, Yasuno K, Goto S et al. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Nucl Med* 2007; 80:393-406.
 96. Parker N. Hereditary whispering dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:218-224.
 97. Ahmad F, Davis MB, Waddy HM, Oley CA, Marsden CD, Harding AE. Evidence for locus heterogeneity in autosomal dominant torsion dystonia. *Genomics* 1993; 15: 9-12.
 98. Wilcox RA, Winkler S, Lohmann K, Klein C. Whispering dysphonia in an Australian family (DYT4): a clinical and genetic reappraisal. *Mov Disord* 2011; 26: 2404-1408.
 99. Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Benecke R, Auburger G. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1673-1677.
 100. Leube B, Hendgen T, Kessler KR, Knapp M, Benecke R, Auburger G. Sporadic focal dystonia in northwest Germany: molecular basis on chromosome 18p. *Ann Neurol* 42: 111-114.
 101. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, Friedman A, Nielsen JE, Lang AE et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2007; 68: 1782-1789.
 102. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, Ming L, Bui M, Plein E et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1025-1029.
 103. Weber YG, Kamm C, Suls A, Kempfle J, Kotschet K, Schule R et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by GLUT1 defect. *Neurology* 2011; 77: 959-964.
 104. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Considine E, Tucker S et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004; 63: 2280-2287.
 105. Chen WJ, LinY, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 2011; 43: 1252-1255.
 106. Wang JL, Cao L, Li XH, Hu ZM, Li ZD, Zhang JG et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain* 2011; 134: 3493-3501.
 107. Bentivoglio AR, Ialongo T, Contarino MF, Valente EM, Albanese A. Phenotypic characterization of DYT 13 primary torsion dystonia. *Mov Disord* 2004; 19: 200-206.
 108. Valente EM, Bentivoglio AR, Cassetta E, Dixon PH, Davis MB, Ferraris A et al. DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13-p36.32 in an Italian family with cranio-cervical or upper-limb onset. *Ann Neurol* 2001; 49:362-6.
 109. Chouery E, Kfoury J, Delaque V, Jalkh N, Bejjani P, Serre JL et al. A novel locus for autosomal recessive primary torsion dystonia (DYT17) maps to 20p11.22-q13.12. *Neurogenetics* 2008; 9: 287-93.
 110. Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesias and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-1844.
 111. Weber YG, Storch A, Wuttkle TV, Brockmann K, Kempfle J, Maljevic S et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal-exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008; 118: 2157-2168.
 112. Valente EM, Spacey SD, Wali GM, Bhatia KP, Dixon PH, Wood NW et al. A second paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (EKD2) mapping on 16q13-q22.1 indicates a family of genes which gives rise to paroxysmal disorders on human chromosome 16. *Brain* 2000; 123: 2040-45.
 113. Spacey SD, Adams PJ, Lam PC, Materek LA, Stoessel AJ, Snutch TP et al. Genetic heterogeneity in paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2006; 66: 1588-1590.
 114. Forsgren L, Holmgren G, Almay BGL, Drugge U. Autosomal dominant torsion dystonia in a Swedish family. *Adv Neurol* 1988; 50: 83-92.
 115. Norgren N, Mattson E, Forsgren L, Holmberg. A high penetrance form of late-onset torsion dystonia maps to a novel locus (DYT21) on chromosome 2q14.3-q21.3. *Neurogenetics* 2011; 12: 137-143.

Πίνακας 1: Γενετική ταξινόμηση δυστονίας

DYT	OMIM	Ονοματολογία	Φαινότυπος	Κληρ.	Γενετική θέση	Γονίδιο	Πρωτεΐνη
DYT1	128100	Δυστονία Oppenheim/ Μυϊκή παραμορφωτική δυστονία	Πρώιμης έναρξης από ένα άκρο γενικευμένη πρωτοπαθής στροφική δυστονία 23	ΑΚ	9q34	TOR1A/ DYT1 32	Torsin A
DYT2	224500	Αυτοσωματική υπολειπόμενη στροφική δυστονία	Αυτοσωματική υπολειπόμενη γενικευμένη στροφική δυστονία σε ισπανούς τσιγγάνους ⁹²	ΑΥ	άγνωστη	άγνωστο	άγνωστη
DYT3	314250	Φυλοσύνδετη δυστονία-α-παρκινσονισμός /Δυστονία Lubag	Δυστονία, παρκινσονισμός σε άρρενες φιλιππινέζους, έναρξη στην ενήλικη ζωή ⁹³	ΦΥ	Χq13.1	TAF194	Μειωμένη έκφραση TAF1 γονιδίου ⁹⁵
DYT4	128101	«Μη DYT1» δυστονία/ Ψιθυριστή δυσφωνία	Μια Αυστραλιέζικη οικογένεια με προεξάρχουσα ψιθυριστή δυσφωνία ⁹⁶⁻⁹⁸	ΑΚ	άγνωστη	άγνωστο	άγνωστη
DYT5	128230	Δυστονία που απαντά στην l-dopa (DRD)/Σύνδρομο Segawa	Δυστονία ± παρκινσονισμός, ημερήσια διακύμανση συμπτωμάτων, θεαματική απάντηση στην l-dopa ⁵⁴	ΑΚ	14q22.2	GCH163	GTPCH1 (GTP κυκλοοδρολάση 1)
DYT6	602629	Δυστονία μικτού τύπου με έναρξη στην εφηβεία	Δυστονία μικτού τύπου, έναρξη στην εφηβική ηλικία συχνά από την κρανιοαυχενική περιοχή ³⁷	ΑΚ	8q11.21	THAP139	THAP1 (thanos-associated protein 1)
DYT7	602124	Εστιακή δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή	Γερμανική οικογένεια με αυχενική δυστονία στην ενήλικη ζωή ^{91, 99} /σποραδικές περιπτώσεις 100	ΑΚ	18p	άγνωστο	άγνωστη
DYT8	118800	Παροξυσμική μη κινησιογενής δυσκινησία (PNKD1)/ Παροξυσμική δυστονική χοραιοαθέτωση (PDC)	Επεισόδια δυστονίας ± χορείας από λεπτά ως ώρες που εκλύονται με αλκοόλη, καφέ, στρες, κόπωση, κάπνισμα 101	ΑΚ	2q35	MR-1102/ PNKD1	MR-1 (ρυθμιστής μυοϊνογένεσης 1)
DYT9	601042	Παροξυσμική χοραιοαθέτωση/σπαστικότητα	Παροξυσμική μετά από κόπωση δυσκινησία (PED) με προϊούσα σπαστική παραπάρεση ¹⁰³	ΑΚ	1p	SLC2A1103	GLUT1 (Μεταφορέας γλυκόζης 1)
DYT10	128200	Παροξυσμική κινησιογενής δυσκινησία (PKD)/ Παροξυσμική κινησιογενής χοραιοαθέτωση (PKC)	Επεισόδια δυστονίας ± χοραιοαθέτωσης μικρής διάρκειας εκλύόμενα από απότομη κίνηση ¹⁰⁴	ΑΚ	16p11.2	PRRT2 105, 106	PRRT2 (Πηλούσια σε προλήνη διαμεμβρανική πρωτεΐνη 2)
DYT11	159900	Μυοκλονος-δυστονία	Μυοκλονίες που απαντούν στο αλκοόλη συνδυαζόμενες με δυστονία ⁶⁷	ΑΚ	7q21.3	SGCE77	ε-σαρκογλυκάνη

DYT	OMIM	Ονοματολογία	Φαινότυπος	Κληρ.	Γενετική θέση	Γονίδιο	Πρωτεΐνη
DYT13	607671	Πρωτοπαθής δυστονία τμηματική / άνω τμήματος σώματος	Ιταλική οικογένεια με πρώιμης έναρξης δυστονία κρανιοσυχενικής περιοχής ή άνω άκρων 107, 108	AK	1p36.32-p36.13	άγνωστο	άγνωστη
DYT15	607488	Μυόκλιονος-δυστονία	Καναδική οικογένεια με μυόκλιονο-δυστονία που απαντά στο αλκοόλ 83, 84	AK	18p11	άγνωστο	άγνωστη
DYT16	603424	Πρώιμης έναρξης δυστονία-παρκινσονισμός	Γενικευμένη δυστονία ή δυστονία-παρκινσονισμός σε οικογένειες από Βραζιλία 88, 89	AY	2q31.2	PRKRA88	PRKRA
DYT17	612406	Αυτοσωματική υπολειπόμενη πρωτοπαθής δυστονία με έναρξη στην εφηβεία	Λιβανέζικη οικογένεια με συχενική δυστονία στην εφηβική ηλικία εξελισσόμενη αργότερα σε τμηματική/γενικευμένη, επίσης βαριά δυσφωνία, δυσαρθρία 109	AY	20p11.22-q13.12	άγνωστο	άγνωστη
DYT18	612126	Παροξυσμική μετά από κόπωση δυσκινησία (PED)	Παροξυσμική μετά από παρατεταμένη κόπωση δυσκινησία (κυρίως δυστονία) με ή χωρίς επιληψία και/ή αιμολυτική αναιμία 110, 111	AK	1p34.8	SLC2A1 110, 111	GLUT1 (μεταφορέας γλυκόζης 1)
DYT19	611031	Παροξυσμική κινσιογενής δυσκινησία 2 (PKD2)	Μεγάλη οικογένεια από Ινδία 112/Όμοιος φαινότυπος με DYT10	AK	16q13-q22.1	άγνωστο	άγνωστη
DYT20	607488	Παροξυσμική μη κινσιογενής δυσκινησία 2 (PNKD2)	Μία Καναδέζικη οικογένεια 113/Παροξυσμική δυστονία όμοια με DYT8	AK	2q31	άγνωστο	άγνωστη
DYT21	614588	Ώσιμης έναρξης μικτή δυστονία	Σουηδική οικογένεια με μικτή δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή από άνω τμήμα σώματος 114, 115	AK	2q14.3-q21.3	άγνωστο	άγνωστη
DYT23	614860	Πρωτοπαθής συχενική δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή	Μεγάλη γερμανική οικογένεια με συχενική δυστονία στην ενήλικη ζωή 52	AK	9q34.11	CIZ153	CIZ1

Επεξηγήσεις: OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man: www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/, Κληρ.: Κληρονομικότητα, AK: Αυτοσωματική κυρίαρχη, AY: Αυτοσωματική υπολειπόμενη, ΦΥ: Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη