

Paroxysmálne dyskinézy

doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Neurologická klinika a Centrum pre zriedkavé extrapyramídové ochorenia, Lekárska fakulta UPJŠ a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Paroxysmálne dyskinézy predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré sú väčšinou genetického pôvodu, avšak môžu byť aj sekundárne/symptomaticky alebo funkčne podmienené. Z hľadiska klinického fenotypu delíme paroxysmálne dyskinézy na kinezigénne, nekinezigénne, ponámahové a viazané na spánok. Tento článok približuje základnú fenomenológiu, klasifikáciu, nomenklatúru týchto ochorení a kladie dôraz na diferenciálnu diagnostiku a prezentáciu najčastejších ochorení, ktoré sa manifestujú paroxysmálnymi dyskinézami.

Kľúčové slová: paroxysmálne dyskinézy, kinezigénne, nekinezigénne, ponámahové, sekundárne, *SLC2A1*, *PRRT2*, *MR1*, *ADCY5*.

Paroxysmal dyskinesia

Paroxysmal dyskinesia presents a heterogeneous group of disorders, mostly of genetic origin, but may be also of secondary/symptomatic or functional etiology. In terms of clinical phenotype paroxysmal dyskinesia are classified as kinesigenic, non-kinesigenic, exercise-induced and sleep-related. This review will outline the clinical phenomenology, classification, nomenclature of these disorders and focus will be placed on the differential diagnosis and manifestation of most common disorders presenting with paroxysmal dyskinesia.

Key words: paroxysmal dyskinesia, kinesigenic, non-kinesigenic, exercise-induced, secondary, *SLC2A1*, *PRRT2*, *MR1*, *ADCY5*.

Paroxysmálne dyskinézy (PxD) predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré sú charakterizované rekurentnými epizódami abnormálnych pohybov so zachovaným vedomím (Erro, 2019). Ide o neepileptické stavy, avšak ochorenia z tejto skupiny sa často manifestujú aj kombináciou rôznych iných epizodických neurologických prejavov vrátane epilepsie, migrény alebo ataxie. PxD sa môžu prejavovať dominantne choreatickými alebo dystonickými dyskinézami, prípadne ich kombináciou. U časti pacientov je neurologický nález medzi atakami normálny (izolované PxD), zatiaľ čo u iných pacientov môže byť interiktálny nález sprevádzaný ďalšími neurologickými a systémovými prejavmi (komplikované PxD). Pri komplikovanejších formách sa môžu PxD vyskytovať v kombinácii s inými perzistentnými

prejavmi vrátane psychomotorického zastoňovania, mentálnej retardácie, spasticity, hypotónie, ataxie a mnohých iných príznakov. Etiologicky ide o pomerne heterogénnu skupinu ochorení podmienených geneticky, sekundárne/symptomaticky alebo v rámci funkčného neurologického ochorenia.

Delenie, klasifikácia a nomenklatúra PxD

Historicky sa PxD z hľadiska fenotypu a typu spúšťačov delili do 4 skupín na kinezigénne, nekinezigénne, ponámahové a viazané na spánok (Gardiner, 2015).

■ Kinezigénne dyskinézy (PKD) sú charakteristické krátkym trvaním do 1 minúty (väčšinou len niekoľko sekúnd), spúšťa ich náhly alebo krátky pohyb, väčšinou celého tela, niekedy je potrebný trochu

intenzívnejší, ale krátky pohyb, napríklad pár drepov alebo klikov, prebehnutie niekoľkých metrov a pod.

■ Non-kinezigénne dyskinézy (PNKD) sú PxD s najdlhším trvaním, štandardne v rozpätí od 10 minút po niekoľko hodín. Ich spúšťačom sú nekinezigénne faktory, ako napríklad kofeín, alkohol, silné emócie, únava, nedostatok spánku alebo stres.

■ Paroxysmálne ponámahové dyskinézy (PED) sú dyskinézy s intermediárnym trvaním, v typickom rozmedzí 5 – 30 minút, ktoré sú spúšťané dlhšou fyzickou aktivitou, napríklad 15 minút chôdze, behu, bicyklovania a pod. PED sa väčšinou prejavujú dominantne na časti tela, ktoré bolo zaťažované cvičením, ale nie je to pravidlo.



doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
Neurologická klinika a Centrum pre zriedkavé extrapyramídové ochorenia
Lekárska fakulta UPJŠ a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice
mskorvanek@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):248-252

Článok prijat redakci: 4. 1. 2023

Článok prijat k publikaci: 7. 2. 2023

■ PxD viazané na spánok sa v historickom koncepte u väčšiny pacientov neskôr spájali s epilepsiou, ale po opísaní PxD spojených s mutáciami v géne *ADCY5* zažili renesanciu, nakoľko tieto mutácie sú pomerne typické pre dané ochorenie.

V čase prvých genetických objavov sa PKD spájali prevažne s mutáciami v géne *PRRT2*, PNKD s mutáciami v géne *MR1* a PED s mutáciami v géne *SLC2A1*. Ukázalo sa však, že fenotyp PxD pri týchto genetických ochoreniach je pomerne heterogénny, pričom napríklad až takmer polovica nositeľov génu *PRRT2* mala ataky spúšťané aj nekinezigénnymi faktormi. Naopak nositelia génu *MR1* mali ataky spúšťané dlhším cvičením alebo mali ataky, ktoré trvali menej ako minútu (Erro, 2014a). Vzhľadom na významnú fenotypovo-genotypovú variabilitu a tiež na základe objavu mnohých ďalších génov, ktoré súvisia s PxD (*ADCY5*, *ECHS1*, *KCNMA1*, *PDGFB*, *XPR1*, *SLC16A2*, *ATP1A3*, *CACNA1A*, *PDHA1*, *SNC8A*, *PDHX*, *DLAT*, *GCH1*, *LMX1B*, *PDE2A*, *KCNA1*, *16p11.2 dupl*, *POLG*, *RHOBTB2*,

TMEM151A), sa dnes aj s prihliadnutím na platnú klasifikáciu dystónií preferuje delenie podľa klinickej osi (na PKD, PNKD, PED alebo PxD viazané na spánok) a podľa etiolologickej osi (genetické vs. sekundárne vs. funkčné) (Albanese, 2013). Vo všeobecnosti ale platí, že primárne genetické formy PxD vznikajú predovšetkým (resp. pri niektorých génoch výhradne) v detskom veku, kým sekundárne/symptomatické a funkčné PxD majú začiatok oveľa častejšie v dospelosti. Z hľadiska kliniky vo vzťahu k etiológii ochorenia je pomerne významná prítomnosť epilepsie, ktorá je najčastejšia u pacientov s kanalopatiami (*SCN8A*, *KCNMA1*), menej častá u pacientov s transportopatiami (*SLC2A1*) a najmenej častá u pacientov so synaptopatiami (*MR1*, *PRRT2*) (Erro, 2017).

Z hľadiska nomenklatúry genetických foriem paroxyzmálnych dyskinéz a ostatných epizodických extrapyramídových prejavov sa v súčasnosti preferuje označenie ochorenia v podobe predpony PxD (paroxysmal movement disorder) v kombinácii s názvom génu alebo ochore-

nia, napr. PxD-PRRT2 alebo PxD-SLC2A1 (Marras, 2016). Výnimkou je ochorenie pri mutácii *ADCY5*, ktoré sa môže prejavovať pomerne širokou fenotypovou paletou, a preto sa podľa nových odporúčaní označuje ako MxD-ADCY5 (mixed movement disorder) (Lange, 2022).

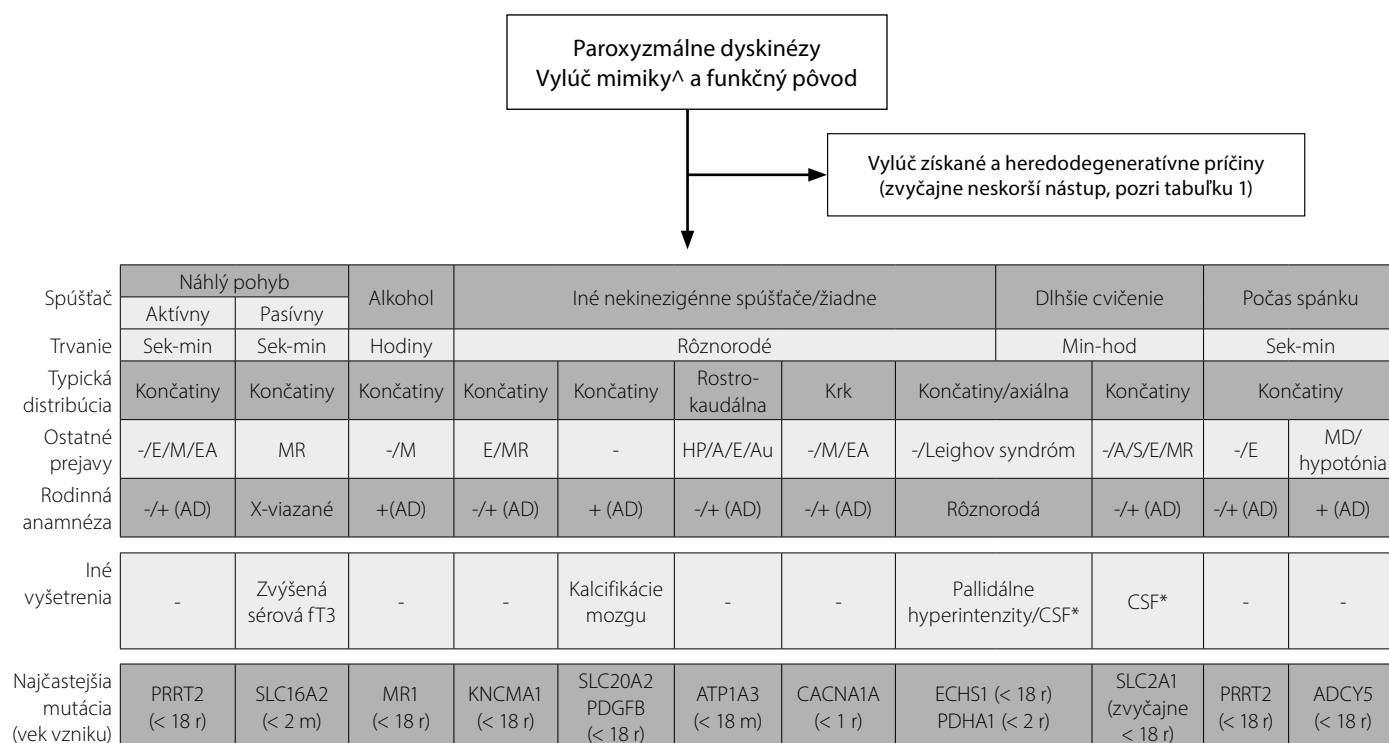
Najčastejšie genetické formy PxD

Genetické formy PxD sú heterogénnou skupinou ochorení s množstvom opísaných génov. Základný diferenciálny diagnostický postup je navrhnutý na obrázku 1 (Erro, 2019). V nasledujúcej časti bližšie definujeme najčastejšie genetické formy PxD.

PxD-PRRT2

Najčastejšou genetickou príčinou PKD sú mutácie v géne *PRRT2* (proline-rich transmembrane protein). Ide o autozomálne dominantne dedičné ochorenie, ktoré postihuje chlapcov častejšie ako dievčatá v pomere 4 : 1. Ochorenie vzniká takmer výhradne v detskom veku, pričom sa prejavuje

Obr. 1. Diferenciálna diagnostika genetických foriem PxD podľa klinických prejavov (adaptované podľa Erro et Bhatia, 2019)



^ mimiky PxD zahŕňajú epilepsiu, tonické spazmy, tetániu, neuromyotóniu, periodickú paralýzu, epizodické ataxie

- neprítomné/negatívne

+ pozitívne/prítomné

*malo by zahŕňať glukózu, laktát, pteríny a metabolity dopamínu

A – ataxia, AD – autozomálne dominantný, Au – autonómne funkcie, E – epilepsia, EA – epizodická ataxia, M – migréna, HP – hemiplegia, MR – mentálna retardácia,

MD – non-paroxyzmálne extrapyramídové prejavy, S – spasticita

3 základnými fenotypmi (Ebrahimi-Fakhari, 2015):

1. Paroxysmálne kinezigénne dyskinézy, ktoré majú vo veľkej väčšine prípadov typický kinezigénny spúšťač, trvajú < 1 minútu, zvyknú generalizovať a v priebehu dňa sa u väčšiny pacientov vyskytnú desiatky až stovky takýchto atakov, pričom ich frekvencia sa zväčša v puberte začne znižovať. PxMD-PRRT2 podľa rôznych publikácií zodpovedá za približne 40 – 90 % všetkých prípadov genetických PKD.

2. Benígne familiárne infantilné záchvaty (BFIS), ktoré sa zvyčajne manifestujú krátkymi záchvatmi vrátane motorických zárazov, cyanózy, hypertónie a záškľbov končatín. PxMD-PRRT2 zodpovedá za približne 80 % všetkých prípadov BFIS.

3. Infantilné konvulzie plus choreoatetóza (ICCA) sa prejavujú infantilnými záchvatmi v kombinácii s paroxysmálnymi dyskinézami, ktoré sa väčšinou začínú vyskytovať od 5 rokov veku. PxMD-PRRT2 sa podieľa približne na 90 % všetkých prípadov ICCA.

Okrem týchto dominantných príznakov sa môžu zriedkavejšie mutácie v géne *PRRT2* prejavovať aj fenotypom s PED, PNKD, epizodickou ataxiou, detskou epilepsiou s absenciami, paroxysmálnym tortikolisom alebo febrilnými záchvatmi. Ataky PKD sa manifestujú väčšinou kombináciou chorey a dystónie, približne polovica pacientov opisuje pred atakmi PKD senzorickú auru (Erro, 2014a). Nález pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (MRI) mozgu zvykne byť normálny, laboratórne nálezy sú bez pozoruhodností, ochorenie sa potvrdí geneticky. Pacienti s mutáciami v *PRRT2* majú vo väčšine prípadov vynikajúcu odpoveď na podávanie antikonvulzív, najmä karbamazepínu, ktorý je prvou voľbou. Nezriedka dôjde u pacientov po nasadení karbamazepínu prakticky k úplnému potlačeniu PKD atakov. Okrem mutácií génu *PRRT2* môžu byť s fenotypom PKD spojené aj novoopísané gény *TMEM151*, ktoré zodpovedajú za približne 5 % *PRRT2* negatívnych prípadov PKD (Tian, 2022). Tieto ataky sú kratšie, manifestujú sa výhradne dystóniou a nie sú spojené s epilepsiou. Približne 10 % ostávajúcih PKD

sa ďalej vysvetliť mikrodéléciami 16p11.2, ktoré sa okrem PKD prejavujú u väčšiny pacientov aj miernymi vývojovými poruchami a v polovici prípadov aj abnormálnym nálezom pri zobrazovacích vyšetreniach (Chen, 2022). Iné príčiny, ako napríklad mutácie v géne *SCN8A*, sú zriedkavé a prejavujú sa dominantnejšie epilepsiou (Erro, 2017).

PxMD-PNKD

Najčastejšou príčinou PNKD sú mutácie v géne *MR1* (myofibrillonesis regulator) s autozomálne dominantným typom dedičnosti, prakticky vždy s familiárnym výskytom a veľmi skorým vekom nástupu v prvej dekáde (Bruno, 2007). PNKD sú väčšinou kombináciou chorey a dystónie, približne v 50 % prípadov generalizujú. Zriedkavo sa u pacientov vyskytuje aj dyzartria, dysfágia, okulogyrne krízy, neschopnosť hýbať sa počas atakov, prípadne bolestí. Ochorenie sa môže kombinovať s atakmi migrény, ale nikdy nie s epilepsiou (Erro, 2014a). Spúšťačom je najmä alkohol, káva alebo silné emócie, častejšie ako stres, únava alebo dlhšie cvičenie. Záchvaty majú tendenciu ustupovať s vekom bez ohľadu na liečbu. PNKD boli tiež opísané aj v kontexte mutácií génu *KNCMA1*, ktorý sa ale častejšie spája s epilepsiou alebo neurovývojovou poruchou (Erro, 2019). Manažment PNKD je v porovnaní s PKD podstatne náročnejší a liečba máva len parciálny efekt, v terapii sa obvykle skúšajú benzodiazepíny, antikonvulzíva, levodopa, botulotoxín a v refraktérnych prípadoch aj hĺbková mozgová stimulácia. Dôležité je vyhybať sa spúšťačom.

PxMD-SLC2A1 (GLUT-1 deficiencia)

Mutácie v géne *SLC2A1* (solute carrier family 2 member 1) sú spojené s poruchou glukózového transportéra, ktorý je nevyhnutný pre aktívny transport glukózy do mozgu cez hematoencefalickú bariéru (GLUT-1 deficiencia). PED pri PxMD-SLC2A1 sa väčšinou manifestujú kombináciou chorey a dystónie s maximom na dolných končatinách, resp. dolnej polovici tela (Obr. 2) (Škorvánek, 2015). Pri genotypovo-fenotypových koreláciách sa miernejšie missense mutácie v *SLC2A1* spájali s izolovanejšími PED a neskorším vekom nástupu (približne 1/3 prípadov) a závažnejšie mutácie, ktoré viedli k strate funkcie *SLC2A1*,

sú zvyčajne spojené so skorším vekom nástupu ochorenia a komplikovanejším fenotypom vrátane epilepsie, mentálnej retardácie, hypotónie, spasticity a ataxie (Erro, 2019). Len 10 % prípadov má pozitívnu rodinnú anamnézu, ochorenie väčšinou vzniká de novo. GLUT-1 deficiencia je najčastejšou príčinou PED, avšak zriedkavo sa môže prejavovať aj inými dominantnými fenotypmi vrátane PNKD, epizodickej ataxie, myotónie a iných príznakov. PED pri GLUT-1 deficiencii máva častú, ale väčšinou len parciálnu terapeutickú odozvu na ketogénnu diétu. Významnou a pomerne obvyklou príčinou PED sú tiež ochorenia spojené s poruchou metabolizmu dopamínu, jednak pri dopa-reponzívnej dystónii v detskom veku, ako aj Parkinsonovej chorobe pri vzniku v mladšej alebo neskoršej dospelosti – v oboch prípadoch typický prejav najmä na dolných končatinách po prolongovanom cvičení alebo záťaži (Erro, 2014 b). V prípade abnormálneho nálezu v oblasti bazálnych ganglií sú najpravdepodobnejšie mutácie génov *ECHS1* alebo pyruvát dehydrogenázy (*PDHA1*) (Olgati, 2016; Erro, 2019). Diferenciálne diagnostický algoritmus pri PED je zhrnutý na obrázku 3 (Erro, 2014 b).

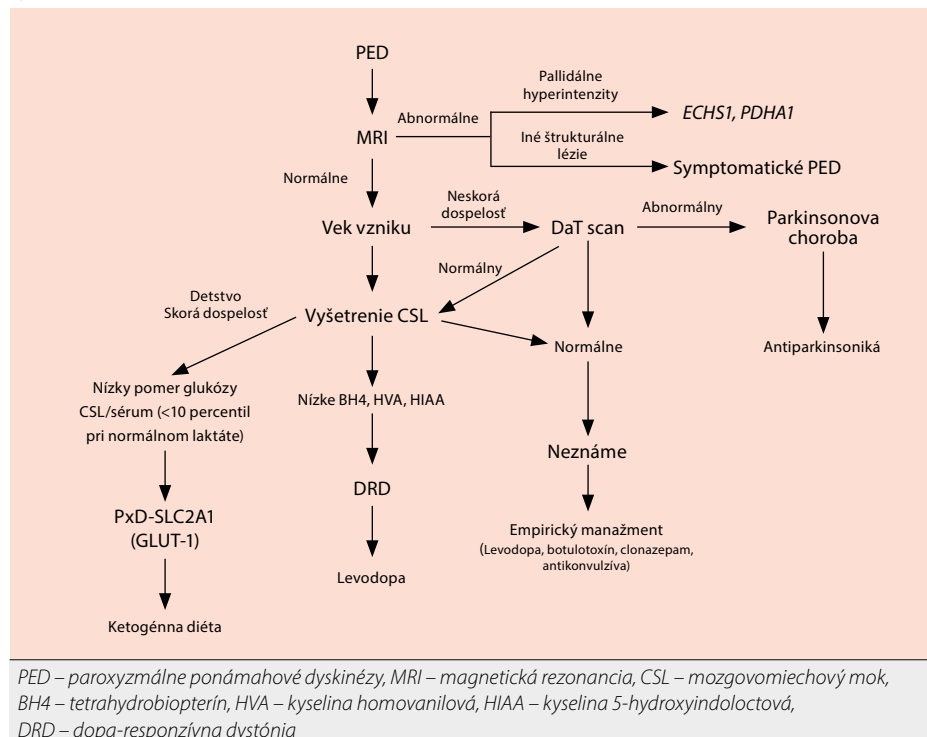
MxMD-ADCY5

Mutácie v géne *ADCY5* (adenylát-cykláza typ 5) môžu súvisieť s prakticky akýmkoľvek typom PxMD vrátane PxMD viazaných na spánok, čo je pomerne typické práve pre toto ochorenie. MxMD-ADCY5 obyčajne začína

Obr. 2. Atak paroxysmálnej ponámahovej dystónie u 19-ročnej pacientky s geneticky potvrdenou mutáciou génu *SLC2A1* (PxMD-SLC2A1, GLUT-1 deficiencia) spustený chôdzou na cca 1000 metrov, prítomná choreodystónia DK (fotoarchív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP, Košice, Škorvánek, 2015)



Obr. 3. Diferenciálne diagnostický postup u pacientov s dominantne paroxyzmálnymi ponáhamovými dyskinézami (adaptované podľa Erro et al., 2014)



Tab. 1. Ochorenia, ktoré môžu byť asociované s epizodickými extrapyramídovými prejavmi, ktoré pripomínajú paroxyzmálne dyskinézy (adaptované podľa Erro et Bhatia, 2019)

Imunitne mediované ochorenia	Sclerosis multiplex Akútna diseminovaná encefalomyelitída AntiVGKC-mediovaná encefalitída Anti-Caspr2 encefalitída Hashimotova encefalopatia Antifosfolipidový syndróm Parry-Romberg syndróm Kryopyrín-asociovaný periodický syndróm
Vaskulárne ochorenia	Náhla cievna mozgová príhoda Moya-moya syndróm
Metabolické príčiny	Hypo-/hyperglykémia Hypokalcémia/hypoparatyreoidizmus/pseudoparatyreoidizmus Tyreotoxikóza/hypotyreoidizmus Wilsonova choroba Maple syrup disease Lesch-Nyhan syndróm
Úrazy	Centrálne aj periférne
Iné	Kalcifikácie bazálnych ganglií (Fahrova choroba) Centrálna pontínna myelinolýza Kernikterus Encefalitída/postinfekčná Mozgové nádory Neurodegeneratívne ochorenia vrátane early-onset Parkinsonovej choroby

v infantilnom alebo skorom detskom veku, často paroxyzmálnymi atakmi dyskinéz, ktoré sa neskôr menia na perzistujúce s občasným paroxyzmálnym zhoršením a navyše prítomnosťou atakov viazaných na spánok. MxMD-ADCY5 je fenotypovo veľmi heterogénne ochorenie, ktoré sa môže manifestovať v spektre od benígnej hereditárnej chorey s paroxyzmálnymi atakmi dyskinéz cez domi-

nantne myoklonickú dystóniu až po spastickú dystóniu s oneskorením psychomotorického vývoja, čo je veľmi častou príčinou stanovenia nesprávnej diagnózy detskej mozgovej obrny (DMO-mimic) (Carecchio, 2017; Necpál, 2017). Ochorenie sa často prejavuje dyskinézami v oblasti tváre, ktoré sa historicky označovali ako tvárové myokýmie (Chen, 2012), neskôr sa ale preklasifikovali na tvárovú choreu.

Prítomné môžu byť abnormálne očné sakády alebo okulomotorická apraxia, v ranom veku sa môže vyskytnúť pomerne výrazná axiálna hypotónia. Významnou kauzálnou terapeutickou možnosťou pri MxMD-ADCY5 je káva, resp. kofeín, ktorý je antagonistom A2A receptorov a vedie k inhibícii adenylátcyklázy-5. V nedávnej retrospektívnej štúdii sa efekt kávy preukázal u 87 % pacientov s týmto ochorením (Meneret, 2022), z praxe je ale zrejmé, že tento efekt je významne väčší u pacientov s fenotypom, pri ktorom dominujú choreatické dyskinézy (na rozdiel od fenotypov s dominantným myoklonicko-dystonickým alebo spasticko-dystonickým fenotypom).

Sekundárne/symptomatické PxD

S PxD alebo inými stavmi, ktoré pripomínajú epizodickú choreodystóniu, sa môže spájať množstvo iných ochorení vrátane imunologických, vaskulárnych, metabolických a iných. Tieto ochorenia v porovnaní s genetickými formami vznikajú podstatne častejšie v neskoršom veku a dospelosti, ich detailný zoznam uvádzame v tabuľke 1 (Erro, 2019). Medzi najčastejšie sekundárne príčiny PKD u mladých dospelých sa však radí sclerosis multiplex (SM), na ktorú treba myslieť. Pri SM je výrazne efektívne podávanie acetazolamidu, ktoré má porovnateľný efekt ako karbamazepín pri PxD-PRRT2. Okrem toho je špecificky potrebné spomenúť poruchy metabolizmu vápnika jednak vo forme jeho nadmernej akumulácie v mozgu (Fahrova choroba, pri genetických formách napríklad mutácie génov *PDGFB* alebo *XPR1*), ako aj pri poruchách prištítnych teliesok pri hypoparatyreoidizme alebo pseudohypoparatyreoidizme.

Dif. dg. pri predpokladanej sekundárnej príčine PxD je väčšinou relatívne priamočiar, nakoľko pacienti zvyčajne manifestujú aj iné typické prejavy týchto ochorení a u mnohých zobrazovacie vyšetrenie navedie ďalšiu dif. dg. konkrétnym smerom. V diagnosticky nejasných situáciách by mal algoritmus zahŕňať v prípade negatívneho MR mozgu aj CT mozgu s cieľom vylúčiť prítomnosť nadmernej akumulácie kalcia v mozgu. Laboratórne odbery by mali okrem protilátok asociovaných so systémovými ochoreniami obsahovať aj antineuronálne protilátky, odbery na štítnu žľazu a prištítna telieska, ako aj rozšírený ionogram.

Funkčné PxD

Od organických PxD je nevyhnutné odlišiť funkčné paroxysmálne extrapyramídové prejavy, ktoré môžu tieto stavy imitovať. Vznikajú najmä v dospelosti, na rozdiel od organických PxD môžu byť spojené s variabilnými spúšťačmi u toho istého pacienta. Pozitívne diagnostické kritériá zahŕňajú najmä výraznú intraindividuálnu variabilitu atakov s výrazným zvýšením ich frekvencie a závažnosti počas klinického vyšetrenia, veľmi variabilné trvanie atakov, prítomnosť iných medicínsky nevysvetliteľných somatických alebo neurologických prejavov a atypickú odpoveď na lieky. Na základe prítomnosti týchto prejavov je možné stanoviť diagnózu funkčnej PxD u väčšiny pacientov bez nutnosti ďalších doplnujúcich vyšetrení (Ganos, 2014).

Terapia PxD

Terapeutický prístup k PxD je do momentu identifikácie kauzálnej príčiny vedený pred-

všetkým klinickým fenotypom PxD. Kľúčová je snaha o identifikáciu podmieňujúceho ochorenia, ktoré môže mať vo viacerých prípadoch kauzálnu liečbu, takisto je dôležitá identifikácia spúšťačov, ktorým je potrebné aktívne sa vyhýbať, ak to je možné. V prípade symptomatickej liečby PKD sa v úvode odporúča skúšať buď karbamazepín, alebo acetazolamid, pri dominujúcej PED a negatívnom náleze na MRI je potrebné realizovať lumbálnu punkciu, v prípade nízkeho pomeru glukózy v likvore/sére (< 5 %) testovať na prítomnosť PxMD-SLC2A1 a skúšať ketogénnu diétu alebo pri normálnom pomere glukózy u pacienta realizovať skúšku s levodopou (v mladšom veku dopa-responzívna dystónia, v staršom veku Parkinsonova choroba). U pacientov s PNKD je terapia vo všeobecnosti náročnejšia a skúšajú sa terapeutické možnosti, ktoré sme bližšie rozobrali v kapitole PxMD-PNKD.

Záver

U mnohých pacientov sa v klinickej praxi ataky PxD zamieňajú za epilepsiu alebo iné paroxysmálne stavy, napríklad tonické spazmy, tetániu, neuromyotóniu, periodické paralizy alebo epizodické ataxie. Ich diferenciálne rozlíšenie klinicky s použitím ďalších vyšetrení, najmä elektrofyziológických metód, je cestou k úspechu pri tejto skupine ochorení. Súbor ochorení PxD je výrazne heterogénny, avšak viacero z týchto ochorení je možné terapeuticky ovplyvniť buď kauzálnou, alebo symptomatickou terapiou. Správna klasifikácia a dohľadanie kauzálnej príčiny, väčšinou genetickej, je preto kľúčom k úspechu v ich manažmente.

Podakovanie: MŠ bol podporený grantom Operačného programu integrovanej infraštruktúry, financovaného ERDF [ITMS2014+:313011V455].

LITERATÚRA

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863-73.
2. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology.* 2007;68(21):1782-9.
3. Carecchio M, Mencacci NE, Iodice A, et al. ADCY5-related movement disorders: Frequency, disease course and phenotypic variability in a cohort of paediatric patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;41:37-43.
4. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain.* 2015;138(Pt 12):3476-95.
5. Erro R, Bhatia KP, Espay AJ, Striano P. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: Channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov Disord.* 2017;32(3):310-318.
6. Erro R, Bhatia KP. Unravelling of the paroxysmal dyskinesias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(2):227-234.
7. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited:

- a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord.* 2014a;29(9):1108-16.
8. Erro R, Stamelou M, Ganos C, Skorvanek M, Han V, Batla A, Bhatia KP. The Clinical Syndrome of Paroxysmal Exercise-Induced Dystonia: Diagnostic Outcomes and an Algorithm. *Mov Disord Clin Pract.* 2014b;1(1):57-61.
9. Ganos C, Aguirregomez M, Batla A, et al. Psychogenic paroxysmal movement disorders – clinical features and diagnostic clues. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(1):41-6.
10. Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, et al. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain.* 2015;138(Pt 12):3567-80.
11. Chen YL, Chen DF, Ke HZ, Zhao SY, Li HF, Wu ZY. Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Caused by 16p11.2 Microdeletion and Related Clinical Features. *Neural Genet.* 2022;8(2):e659.
12. Chen YZ, Matsushita MM, Robertson P, et al. Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia: single exome sequencing identifies a mutation in adenylyl cyclase 5. *Arch Neurol.* 2012;69(5):630-5.

13. Lange LM, Gonzalez-Latapi P, Rajalingam R, et al. Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force – An Update. *Mov Disord.* 2022;37(5):905-935.
14. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2016;31(4):436-57.
15. Méneret A, Mohammad SS, Cif L, et al. Efficacy of Caffeine in ADCY5-Related Dyskinesia: A Retrospective Study. *Mov Disord.* 2022;37(6):1294-1298.
16. Olgiati S, Skorvanek M, Quadri M, et al. Paroxysmal exercise-induced dystonia within the phenotypic spectrum of ECHS1 deficiency. *Mov Disord.* 2016;31(7):1041-8.
17. Skorvanek M. Kapitoly modernej neurológie: Dystónie a dystonické syndrómy. Bratislava: Lundbeck Slovensko. 2015; 127 s.
18. Tian WT, Zhan FX, Liu ZH, et al. TMEM151A Variants Cause Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia: A Large-Sample Study. *Mov Disord.* 2022;37(3):545-552.