

3 základnými fenotypmi (Ebrahimi-Fakhari, 2015):

- 1. Paroxyzmálne 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 paroxyzmálnymi 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, paroxyzmálnym 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 mikrodeléciami 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, okulogyrné krízy, neschopnosť hýbať sa počas atakov, prípadne bolesť. 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 génu *ECHS1* alebo pyruvát dehydrogenázy (*PDHA1*) (Oligati, 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 obvyčajne začína

Obr. 2. Atak paroxyzmálnej 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)

