



## CHRONICKÉ DYSTONIE na co nezapomenout

Robert Jech

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
Universita Karlova v Praze,  
1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## Kvízová otázka

Levodopu u dystonie podáme:

- A) u fokální dystonie se začátkem v dospělosti
- B) levodopu kvůli nežádoucím účinkům nepodáváme, upřednostníme agonistu dopaminu
- C) u dystonie se začátkem v dětství a adolescenci
- D) po pozitivním nálezů mutace genu GTP cyklohydrolázy, která potvrzuje dg. DRD



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## Chronické dystonie

### • Na co nezapomenout?

#### • DIAGNOSTIKA

- Komu L-DOPA?
- Koho geneticky testovat?

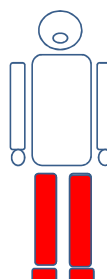
#### • LÉČBA

- Komu L-DOPA, DA?
- Komu DBS?



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## DOPA responsivní dystonie



### DYT5 (DYT14)

**Klinika:**  
v 6-16 letech,  
variabilní penetrance, častěji dívky (4:1)

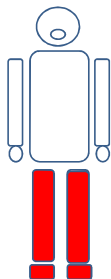
začíná na DK, pak generalizuje  
dystonie + parkinsonismus, připomíná juvenilní PN  
hyper-reflexie, připomíná spast. paraparézu  
diurnální fluktuace, horší večer

normální DATSCAN, MRI,



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## DOPA responsivní dystonie



### DYT5 (DYT14)

#### Léčba:

výborný efekt malých dávek L-DOPA:  
100-200mg/d (jít do 750 mg/d 3 měs)  
není neurodegenerace  
výjimečně dyskineze, wearing off  
vyšší fenylalanin

#### Genetika:

AD – GCH1 (GTPCH)  
AR – TH, BH4, SPR, DHPR, RAK



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

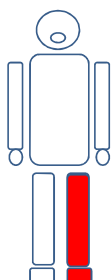
## DOPA responsivní dystonie

- „pravá“ DRD
  - generalizovaná
  - začíná v dětství/adolescenci
  - výborný efekt malých dávek L-DOPA
  - L-DOPA diagnostikuje lépe než „genetika“
- „pseudo“ DRD
  - začíná v dospělosti
  - součást jiného neurol. onemocnění (PN, PS)
  - parciální efekt, potřeba vyšších dávek L-DOPA



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## DOPA responsivní dystonie ?



Parkinsonova nemoc
<b>Klinika:</b> dystonie končetin(y) jako 1. příznak OFF-Dystonie zřetelná stranová asymetrie
<b>Léčba:</b> agonista dopaminu L-DOPA



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
 Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze



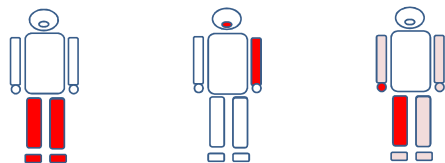
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
 Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## Koho geneticky testovat?

### Každá dystonie:

- generalizovaná dys.
- fokální dys. s pozitivní RA
- dys. začínající v dětství/adolescenci
- DMO (progredující)

## Koho geneticky testovat?

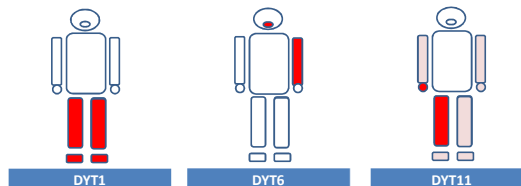


DYT1	DYT6	DYT11
začíná 4-20 let obvykle na DK generalizace, fixní d. normální kognice AD, 9q TOR 1A (GAG), penetrance 30-40%	Začíná 4-20 let obvykle kraniofac., HK dysarthrie, dysfonie generalizace, fixní d. normální kognice AD, 8p, THAP1 penetrance 60%	4-10 let myoklonus 10-20 let dystonie anxieta, deprese normální kognice efekt alkoholu AD, 7q, 11q23, epsilon-sarkoglykan



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
 Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## Proč geneticky testovat ?

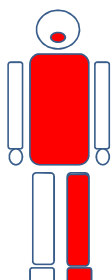


včasná indikace DBS Gpi  
 před rozvojem fixní d./kontraktur



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
 Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## Nová hereditární dystonie



KMT2B
<b>Klinika:</b> začátek v dětství/adolescenci/dospělosti izolovaná progredující generalizovaná dystonie dysarthrie/dysfonie (připomíná DYT6, DYT4) cervikální/trupová dystonie generalizace
<b>genetika:</b> 19q13.12, lysin-specifickou methyltransferáza v histonech H3, epigenetický regulátor gen. Expresse
<b>Bude častá v ČR?</b> (4/30 v EXPY Praha) Dobrý efekt DBS Gpi



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
 Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Zech, Jech et al. 2017

## Diagnostika

- **metabolismus Cu** (< 45-50 let)
- **L-DOPA/DA** (< 26 let)
  - u dystonie DK bez ohledu na věk počátku
- **DYT1** (< 26 let, generalizovaná d.)
- **MRI mozku** (strukturální léze, hemidystonie)
- **Genetika** (DYT5, DYT6, DYT11, Wilson, HD)
- **speciální vyšetření v EXPY centru**
  - Celoxomová analýza (255 dystonických genů)



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
 Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## Diagnostika

AARS AARS2 ACOX1 ACSF3 ACTB ADAR ADCY5 ADH1C AFG3L2 AIMP1 ALDH18A1 ALDH5A1 ALDH6A1 ALS2 AMPD2 ANO3 AP3D1 AP4B1 APTX ARSA ARV1 ARX ATCAV ATM ATP13A2 ATP1A2 ATP1A3 ATP6V0A2 ATP7B ATXN1 ATXN2 ATXN3 ATXN8OS AUH B4GALNT1 BCAP31 BCS1L BSCL2 C19orf12 C9orf72 CA8 CACNA1A CACNA1B CARS2 CHMP2B CHRNA4 CLCN4 CLN3 CLN6 CLPB CNBP COASY COL4A1 COL6A3 COX9 COX10 COX15 CP CTCL1 DCAF17 DDC DLAT DLD DMPK DMXL2 DNAJC12 DNAJC6 DRD3 DRD5 EARS2 ECHS1 EMC1 EXOSC3 FA2H FBXL4 FBXO7 FKBP5 FOXG1 FOXRED1 FTL FUC1 GBA GCDH GGH1 GJC2 GLB1 GLUD2 GM2A GNAL GNAO1 GOSR2 GRIK2 H19 HACE1 HDC HECW2 HEXA HIBCH HIVEP2 HPCA HPRT1 HSD17B10 HTR2A HTRA2 HTT IFIH1 JPH3 KCNQ2 KCTD17 KIF1C KLC2 KMT2B L2HGDH LIPT1 LRPPRC LYRM7 MAPT MARS2 MAT1A MCCC1 MCEE MCOLN1 MDH2 MECP2 MECP2 MECU1 MMADHC MPV17 NRI1 MRE11A MTO1 MUT NDUFA1 NDUFA10 NDUFA11 NDUFA12 NDUFA2 NDUFA9 NDUFA1 NDUFA2 NDUFAF3 NDUFAF4 NDUFAF5 NDUFAF6 NDUFB11 NDUFB3 NDUFB9 NDUFS1 NDUFS2 NDUFS3 NDUFS4 NDUFS6 NDUFS7 NDUFS8 NDUFV1 NDUFV2 NKX2-1 NPC1 NPC2 NUBPL NUP62 OBF1 PANK2 PARK2 PCCA PCCB PCDH19 PDC PDGF8 PDHA1 PINK1 PLA2G6 PLEKHG2 PLP1 PNKD PNKP PNPLA8 PNP1 POLR3A POLR3B PPP2R2B PRKCG PRKRA PRR12 PSEN1 PTS QDPR RNASEH2B RNASEH2C RNASET2 SCN11A SCN8A SCP2 SDHA SDHAF1 SDHD SEPECS SERAC1 SETX SGCE SLA SLC13A5 SLC16A2 SLC19A3 SLC20A2 SLC2A1 SLC30A10 SLC39A14 SLC6A3 SLC6A8 SLITRK1 SNCA SPECC1L SPR SQSTM1 SUCLA2 SUCLG1 SUOX SURF1 SYN1 TAF1 TANGO2 TBC1D24 TBP TH THAP1 TIMM8A TMEM126B TOR1A TPH2 TPH1 TRPK1 TRAPP11 TREX1 TRPM7 TSEN2 TSEN54 TSFM TTC19 TTF1 TUBB4A TXN2 UBAS UNC80 UQCRCQ VAC14 VAMP1 VCP VPS13A VPS13C VPS35 VPS37A WDR45 WDR73 XPR1 ZC4H2

OMIM 2017 (255 genů podmiňujících dystonií)



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze