

Mutacje w genie *PRRT2* jako przyczyna napadowych dyskinez kinezygennych u młodego mężczyzny z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku migreny

Ewa Nagańska¹, Urszula Fiszer¹, Marta Jurek², Dorota Hoffman-Zacharska²

¹Klinika Neurologii i Epileptologii Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego im. prof. Witolda Orłowskiego w Warszawie

²Zakład Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

STRESZCZENIE

Dyskinezy napadowe charakteryzują się występowaniem krótkotrwałych incydentów ruchów mimowolnych, poprzedzonych wykonywaniem gwałtownych czynności celowych. Opisano trzy typy dyskinez napadowych: prowokowane ruchem (PKD, *paroxysmal kinesigenic dyskinesia*), nieprowokowane ruchem (PNKD, *non-kinesigenic dyskinesia*) oraz prowokowane wysiłkiem (PED, *exercise induced dyskinesia*).

Jednym z typów PKD jest dziedziczna dystonia DYT10. Jest to choroba dziedziczona autosomalnie dominująco, z niepełną penetracją mutacji genu, której podłoże molekularne stanowią heterozygotyczne mutacje w genie *PRRT2*. DYT10 charakteryzuje się nawracającymi, trwającymi kilka sekund lub minut, napadami ruchów mimowolnych, prowokowanych wykonywaniem ćwiczeń fizycznych lub występujących pod wpływem innych bodźców. Początek objawów choroby obserwuje się w dzieciństwie lub okresie dojrzewania. W rodzinach ze zdiagnozowaną PKD często obserwuje się heterogenność objawów u nosicieli mutacji w genie *PRRT2*, szczególnie odnotowuje się dodatni wywiad w kierunku migreny. Spektrum objawów klinicznych powodowanych mutacjami w genie *PRRT2* jest szerokie. W przypadku DYT10 niektóre objawy mogą występować łącznie z występującymi rodzinnie łagodnymi

drgawkami wieku dziecięcego czy napadową choreoatetozą. W artykule zaprezentowano kliniczną i molekularną charakterystykę 19-letniego chorego z objawami PKD oraz jego matki z objawami migreny, bez towarzyszących dyskinez. U obojga zidentyfikowano mutację w genie *PRRT2*. Skuteczne było leczenie karbamazepiną. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują różnorodne spektrum fenotypowe w związku z niepełną penetracją mutacji genu *PRRT2*.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 174–177

Słowa kluczowe: napadowe dyskinezy kinezygenne, mutacja genu *PRRT2*, padaczka odruchowa

Wprowadzenie

Dyskinezy napadowe są okresowymi zaburzeniami ruchowymi. Objawy kliniczne mogą obejmować dystonię, płasawicę, atetozę lub balizm. Kliniczne kryteria napadowych dyskinez kinezygennych (PKD, *paroxysmal kinesigenic dyskinesia*) to: rozpoznany czynnik prowokujący występowanie napadów, krótki czas trwania objawów, zwykle poniżej minuty, brak zaburzeń świadomości i objawów bólowych w czasie napadów oraz prawidłowy stan neurologiczny. Początek objawów występuje zwykle między 1. a 20. rokiem życia. Jednym z typów PKD jest dystonia typu 10 (DYT10; MIM 128200) (podstawowa nazwa choroby według *Online Mendelian Inheritance in Man* brzmi *episodic kinesigenic dyskinesia 1* [EKD1]). Jest to choroba dziedziczona autosomalnie

Adres do korespondencji:

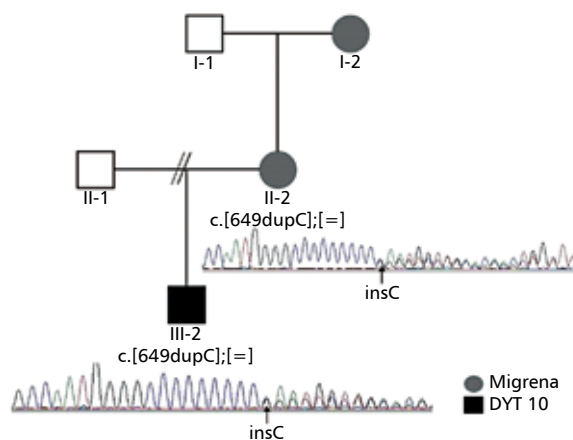
dr n. med. Ewa Nagańska
Klinika Neurologii i Epileptologii
SPSK CMKP im. prof. Witolda Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. 22 584 11 27, faks 22 584 13 06
e-mail: enaganska@yahoo.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 174–177
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2016 Via Medica

malnie dominująco, a jej podłoże molekularne stanowią heterozygotyczne mutacje genu *PRRT2* (MIM 614386), zlokalizowanego na chromosomie 16 w *locus* 16p11.2 [1]. Spektrum objawów klinicznych spowodowanych mutacjami w genie *PRRT2* jest szerokie i oprócz DYT10 obejmuje zespół drgawek dziecięcych i choreoatetozę (ICCA, *infantile convulsions and choreoathetosis syndrome*; MIM 602066), a także łagodne rodzinne drgawki wieku dziecięcego typ 2 (BFIS2, *benign familial infantile seizures 2*; MIM 605751). Mutacje w genie *PRRT2* są również związane z występowaniem objawów ataksji epizodycznej, napadowego kręczy karku, niepełnosprawności intelektualnej i innych, w tym drgawek gorączkowych i drgawek gorączkowych plus (FS, *febrile seizures*; FS+, *febrile seizures plus*). Dystonia DYT10 charakteryzuje się wewnątrzrodzinną heterogennością obrazu klinicznego i była opisywana u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku migreny [2].

Gen *PRRT2* koduje przez błonowe białko bogate w prolinę 2 (*PRRT2, proline-rich transmembrane protein 2*), ulegające ekspresji tylko w tkance nerwowej i zaangażowane w transport i uwalnianie neuroprzekazników do przestrzeni synaptycznej. Większość opisanych mutacji w genie *PRRT2* prowadzi do przedwczesnego ukończenia syntezy białka, co sugeruje haploinsuficjencję jako podstawowy mechanizm patogeny. Mutacje genu, tym samym zmniejszenie ilości białka *PRRT2*, prowadzą do zaburzeń transmisji neuronalnej, leżące u podłoża zaburzeń ruchowych. Napady w przebiegu DYT10, charakteryzują się nawracającymi, krótkimi (trwającymi sekundy do kilku minut) ruchami mimowolnymi, prowokowanymi wykonywaniem ćwiczeń ruchowych lub innymi bodźcami. Wielu pacjentów ma wrażenie „aury” bezpośrednio poprzedzającej napad ruchowy, a w czasie napadów chorzy nie tracą przytomności. Początek incydentów napadowych pojawia najczęściej w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania; częstość ich występowania może dochodzić do stu epizodów w ciągu doby. Najważniejszymi elementami diagnostyki różnicowej incydentów napadowych są: szczegółowy opis przebiegu napadów oraz wywiad rodzinny w kierunku występowania podobnych objawów. Farmakoterapia z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych, przede wszystkim karbamazepiny, jest najczęściej skuteczna.

Opis przypadku

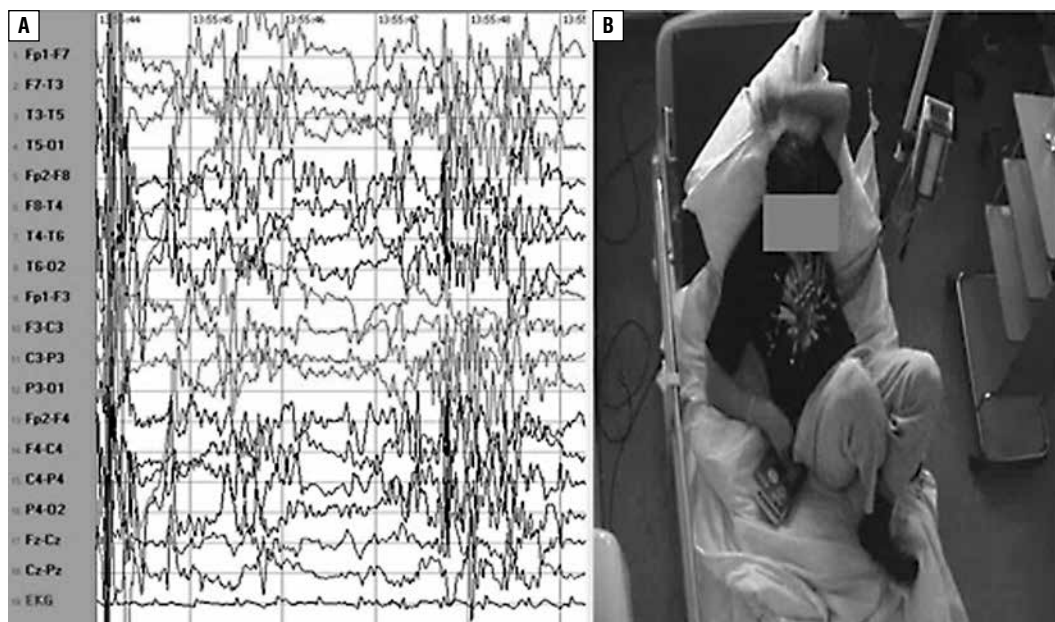
Pacjent w wieku 19 lat był hospitalizowany w Klinice Neurologii i Epileptologii SPSK CMKP



Rycina 1. Rodzowód prezentowanej rodziny z dystonią DYT10 i mutacją w genie *PRRT2*. Analizę molekularną genu *PRRT2* przeprowadzono u probanta (III-1) oraz jego matki (II-2). U obojga badanych stwierdzono występowanie w układzie heterozygotycznym (mutacja w jednym allelu) insercję jednego nukleotydu (dupC) w eksonie 1 genu (genotypy badanych c.[649dupC];[=]), powodującą mutację trybu przesunięcia ramki odczytu i powstanie przedwczesnego kodonu STOP p.Arg217Profs*8 (pozycja 7 aminokwasu za miejscem mutacji)

w Warszawie w celu weryfikacji krótkotrwałych incydentów napadowych z podejrzeniem ich padaczkowego charakteru. Z wywiadu wiadomo, że incydenty występowały od 10. roku życia i polegały na nagłych, niekontrolowanych ruchach całego ciała, zwykle prowokowanych głośnym dźwiękiem, emocjami, śmiechem, czasem stresem. W czasie incydentów u pacjenta występowały gwałtowne ruchy w obrębie tułowia, z pochylaniem do przodu i na boki, oraz gwałtowne, niekontrolowane ruchy kończyn, z elementami ruchów naprzemiennych. W tym czasie nie obserwowano zaburzeń świadomości. Napady trwały 20–60 s, z częstością do kilku w ciągu dnia, niekiedy z kilkudniową przerwą. Pacjent miał wrażenie zbliżającego się napadu na kilkanaście sekund przed jego rozpoczęciem. Badania rezonansu magnetycznego mózgu, elektroencefalograficzne (EEG), elektrokardiograficzne i test osobowości opisano jako prawidłowe. Nie stwierdzono odchyień w badaniu neurologicznym. Matka pacjenta i jego babcia były leczone z powodu migrenowych bólów głowy (ryc. 1).

Podczas hospitalizacji obserwowano wielokrotnie incydenty napadowe o typowej dla chorego morfologii, również w trakcie badania wideometrycznego. Większość z nich była prowokowana przez pacjenta wykonywaniem szybkich ćwiczeń ruchowych, podskakiwaniem. Po kilku sekundach pacjent zgłaszał wrażenie zbliżających się



Rycina 2A, B. Badanie wideometryczne (videoEEG) — ruchy dystoniczne obejmujące wszystkie kończyny; w zapisie nie rejestrowano czynności napadowej, a wyłącznie artefakty ruchowe

objawów, po czym obserwowano gwałtowne ruchy kończyn górnych z ich dystonicznym ustawianiem oraz ruchy kończyn dolnych przypominające jazdę na rowerze. W trakcie trwania objawów ruchowych pacjent nawiązywał kontakt słowny, odpowiadał na pytania, liczył na głos bez błędów. W zapisie EEG, poza artefaktami ruchowymi, nie rejestrowano zmian w stosunku do zapisu spoczynkowego (ryc. 2).

Na podstawie danych z wywiadu, wyników badań dodatkowych oraz obserwacji klinicznej wysunięto podejrzenie napadowej dystonii prowokowanej ruchem, najprawdopodobniej DYT10. Przeprowadzono analizę genu *PRRT2*, która obejmowała bezpośrednie sekwencjonowanie całego genu (metoda Sanger). U pacjenta w jednym allelu genu w eksonie 1 zidentyfikowano insercję jednego nukleotydu — c.649dupC — skutkującą mutacją typu przesunięcia ramki i powstaniem przedwczesnego kodonu STOP p.Arg217Profs*8 (genotyp pacjenta c.[649dup];[=], p.[Arg217Profs*8];[=]). Zidentyfikowana u pacjenta mutacja jest znana jako przyczyna DYT10, BFIS i ICCA (HGMD Professional 2015.1, <https://portal.biobase-international.com/hgmd>). Wynik badania molekularnego potwierdził kliniczne rozpoznanie DYT10 u probanta. W celu ustalenia, czy mutacja miała charakter dziedziczny, czy powstała *de novo*, przeprowadzono analizę eksonu 1 genu *PRRT2* pod kątem obecności zidentyfikowanej

mutacji również u matki pacjenta (materiał od ojca był niedostępny). Potwierdzono nosicielstwo mutacji u badanej (ryc. 1).

Podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia chorego karbamazepiną. W przypadku stosowania dawki dobowej wynoszącej 150 mg nie występowały u niego żadne incydenty ruchowe.

Dyskusja

Podstawą rozpoznania PKD są kliniczne incydenty napadowe. W niektórych przypadkach objawy mogą być następstwem stwardnienia rozsianego, urazu mózgu, porażenia mózgowego lub zaburzeń endokrynologicznych.

Diagnostyka różnicowa PKD obejmuje przede wszystkim napady padaczkowe o morfologii czołowej oraz w przebiegu padaczki odruchowej. Napady padaczkowe z płata czołowego charakteryzują się krótkim czasem trwania, występowaniem w seriach. Objawy ruchowe często polegają na ruchach skręcających, obrotowych, czasem w kończynach dolnych, przypominających jazdę na rowerze, którym towarzyszy głośna wokalizacja. Nie występują zaburzenia świadomości. W przypadku padaczki odruchowej napady są prowokowane określonymi bodźcami, na przykład światłem stroboskopowym, ale także czytaniem, słuchaniem określonych utworów muzycznych lub innymi bodźcami. Współistnienie PKD i napadów padaczkowych opisano w literaturze [3].

Genetycznie różne formy dystonii mają podstawowe kliniczne cechy mimowolnych dyskinez dystonicznych. W grupie dystonii można wyróżnić następujące podstawowe grupy: izolowane dystonie spowodowane mutacją w genach: *TOR1A* (DYT1), *TUBB4* (DYT4), *THAP1* (DYT6), *CIZ1* (DYT23), *ANO3* (DYT24), *GNAL* (DYT25); dystonie złożone (z objawami zespołu parkinsonowskiego lub miokloniami), podzielone na dystonie przebiegające z objawami o charakterze napadów ciągłych w następstwie mutacji w genach: *TAF1* (DYT3) *GCHI* (DYT5), *SGCE* (DYT11), *ATP1A3* (DYT12), *PRKRA* (DYT16) i dystonie napadowe z mutacjami w genach: *MR-1* (DYT8), *PRRT2* (DYT10), *SLC2A1* (DYT18).

Mutacja genu *PRRT2* kodującego białko presynaptyczne, odgrywające istotną rolę w procesie egzocytozy i uwalniania neurotransmiterów jest przyczyną PKD. Tym samym PKD należy do grupy chorób *PRRT2*-zależnych, takich jak łagodne rodzinne drgawki niemowlęce, drgawki niemowlęce z choreoatetozą, migrena połowiczoporażna, epizodyczna ataksja, napadowy kręczy karku, zaburzenia intelektualne i inne. Mutacja c.649dupC (p.Arg217Profs*8), będąca przyczyną zarówno rodzinnych PKD, jak i rodzinnej migreny połowiczoporażnej, może również powodować objawy BFIS.

Z kolei wiadomo, że nie u wszystkich pacjentów z klinicznymi objawami PKD stwierdza się mutację we wspomnianych genach. Propozycję rewizji klinicznej klasyfikacji dyskinez napadowych opublikowali Erro i wsp. [4]. Zaproponowany przez nich podział uwzględni zarówno objawy kliniczne, jak i charakterystykę genetyczną, stanowiąc kolejny krok w celu zrozumienia korelacji między podłożem molekularnym choroby, objawami klinicznymi i odpowiedzią na leczenie farmakologiczne. Należy pamiętać o możliwości współwystępowania innych objawów związanych z mutacją w genie *PRRT2* u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tych zaburzeń ruchowych [5].

Podsumowanie

Przedstawione w pracy dane potwierdzają, że w związku z niepełną penetracją mutacji w genie *PRRT2* u członków jednej rodziny (nosicielei tej samej mutacji) może występować szerokie spektrum fenotypowe, obejmujące zarówno dyskinezy napadowe, jak i migrenowe bóle głowy. Brak rozpoznania klinicznych objawów choroby może prowadzić do zaburzeń psychologicznych. Diagnostyka różnicowa jest trudna, między innymi ze względu na bardzo dobrą odpowiedź kliniczną po zastosowaniu w leczeniu karbamazepiny, która występuje także w przypadku ogniskowych napadów padaczkowych. W takiej sytuacji wyjątkowo pomocne wydaje się badanie wideometryczne.

Współczesna genetyka pozwala na lepsze zrozumienie podłoża różnych typów dystonii, zależnego od zaangażowania różnych genów i różnej penetracji ich mutacji.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Finansowanie

Praca powstała w ramach projektu nr 501-1-14-16-14 Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Została zaprezentowana na 18th *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorder*, który odbył się 8–12.06.2014 w Sztokholmie.

PIŚMIENNICTWO

1. Tomita H., Nagamitsu S., Wakui K. i wsp. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2-q12.1. *Am. J. Hum. Gen.* 1999; 65: 1688–1697.
2. Dale R.C., Gardiner A., Antony J., Houlden H. Familial *PRRT2* mutation with heterogeneous paroxysmal disorders including paroxysmal torticollis and hemiplegic migraine. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2012; 54: 958–960.
3. Kamm C., Mayer P., Sharma M., Niemann G., Gasser T. New family with paroxysmal exercise-induced dystonia and epilepsy. *Mov. Disord.* 2007; 22: 873–877.
4. Erro R., Sheerin U.M., Bhatia K.P. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov. Disord.* 2014; 29: 1108–1116.
5. Ebrahimi-Fakhari D., Kang K.S., Kotzaeridou U. i wsp. Child Neurology: *PRRT2*-associated movement disorders and differential diagnoses. *Neurology* 2014; 28: 1680–1683.