



Клиническое наблюдение

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия: длительный путь от симптома к диагнозу (клиническое наблюдение)

Ким Н.Л.¹ • Ямин М.А.¹

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия относится к группе первичных дискинезий, которая также включает пароксизмальную некинезиогенную дискинезию и пароксизмальную дискинезию, индуцированную физическими нагрузками. Ввиду редкости заболеваний этой группы, а также наличия большого спектра состояний, протекающих с преходящими двигательными нарушениями, установление диагноза довольно часто вызывает затруднения. В этом помогает тщательный анализ клинической картины и использование данных объективной регистрации пароксизмальных событий (электроэнцефалография с видеомониторингом). Наиболее частая причина пароксизмальной кинезиогенной дискинезии – мутации в гене *PRRT2*, а пароксизмальной некинезиогенной дискинезии – мутации в гене *MRI*.

В статье приводится описание клинического наблюдения пациента 13 лет с внезапно возникавшими при движении короткими дистоническими, хореическими и баллическими атаками гиперкинезов. Пациент длительное время без эффекта лечился с диагнозом эпилепсии, тиков, дистонии. В ходе диагностического поиска у пациента методом секвенирования нового поколения панели генов была выявлена мутация в интроне гена *PRRT2*. Несмотря на то что вышеуказанная мутация ранее не была описана, с учетом вида гиперкинезов, их связи с движением, а также на основании данных инструментальных методов исследований был установлен диагноз пароксизмальной кинезиогенной дискинезии. Проведено успешное лечение карбамазепином с достижением полного контроля над гиперкинезами.

Основой диагностики пароксизмальных дискинезий по-прежнему остается анализ

клинической картины и вида провоцирующего фактора. Молекулярно-генетическая диагностика с учетом наиболее частых причинных мутаций данных состояний может минимизировать как временные, так и финансовые затраты.

Ключевые слова: пароксизмальная кинезиогенная дискинезия, ген *PRRT2*, клиническая картина, эпилепсия

Для цитирования: Ким Н.Л., Ямин М.А. Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия: длительный путь от симптома к диагнозу (клиническое наблюдение). Альманах клинической медицины. 2021;49(3):226–230. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-014.

Поступила 13.03.2021; доработана 18.03.2021; принята к публикации 25.03.2021; опубликована онлайн 31.03.2021

Большое количество заболеваний и состояний – эпилепсия, пароксизмальные дискинезии, пароксизмальная миоплегия, конверсионные расстройства и др. – характеризуются внезапным появлением и столь же внезапным исчезновением симптомов. Это актуализирует проблему дифференциальной диагностики между ними, поскольку довольно часто происходит гипердиагностика одних и гиподиагностика других нозологических форм. Так, по данным исследования С.О. Айвазяна, в 23% случаев наблюдается гипердиагностика эпилепсии, при том что в 40,4% случаев эпилептические приступы имитируют гиперкинетические расстройства [1].

В этой статье мы приводим собственный клинический пример пароксизмальной кинезиогенной дискинезии (ПКД), рассматриваем классификацию пароксизмальных дискинезий, опирающуюся на клинические и генетические характеристики, а также предлагаем алгоритм генетического обследования пациента с первичными дискинезиями.

Клиническое наблюдение

Пациент О. 13 лет, мальчик, обратился в Областной эпилептологический центр на базе ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр» (г. Ростов-на-Дону) в декабре 2017 г. с жалобами на внезапные атаки непроизвольных движений в конечностях, чаще в руках, в виде их резкого разгибания, а также в виде беспорядочных хаотичных движений длительностью до 10 секунд, провоцируемые ходьбой (переходом через дорогу), частота атак составляла от 1–2 раз в месяц до нескольких раз в день.

Из анамнеза жизни известно, что перинатальный и семейный анамнезы не отягощены, рос и развивался соответственно возрасту.

Считает себя больным с 8 лет, когда появились гиперкинезы в верхних конечностях (резкое выпрямление конечностей, напряжение с атетоидными движениями в дистальных отделах), с 10 лет присоединились дистонические гиперкинезы в ногах, приводящие к падению пациента. Лечился с диагнозом эпилепсии, тиков, дистонии.



Инструментальные исследования

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 2015 г. (9 лет) показала наличие мелких кист в структуре сосудистых сплетений боковых желудочков, незначительное расширение субарахноидальных конвексальных пространств.

По данным трехчасовой электроэнцефалографии (ЭЭГ) с видеомониторингом от 2016 г. (10 лет) типичной эпилептиформной активности не выявлено, за время исследования зарегистрирован гиперкинез в руке в виде ее резкого выпрямления и напряжения с атетодными движениями в кисти, возникший при повороте пациента в постели, не сопровождавшийся эпилептической активностью на ЭЭГ.

Лабораторные анализы

Медь крови, медь мочи, церулоплазмин, антистрептолизин О от 2016 г. – норма.

Фармакологический анамнез

Аминофенилмасляная кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат, тиаприд, бипериден, амантадин – без эффекта. Имелся частичный положительный эффект от приема вальпроевой кислоты в виде уменьшения частоты приступов до 1 раза в 1,5–2 месяца.

Неврологический статус

Очаговой неврологической симптоматики не отмечено, сознание ясное, за период осмотра отмечен один эпизод баллического гиперкинеза в левой руке, возникший при ходьбе.

В связи с разнообразным характером гиперкинезов (дистонические, баллические, хореические) с нехарактерной для эпилептических приступов кинематикой, отсутствием эпилептиформной активности в эпохе записи ЭЭГ (как приступной, так и межприступной), их связью с движением был выставлен предварительный диагноз ПКД. Пациенту рекомендовано выполнение секвенирования ДНК (панель «Нейродегенеративные заболевания»), по результатам которого выявлена гетерозиготная мутация во втором интроне гена *PRRT2* (chr16:29825256T>G), приводящая к нарушению канонического сайта сплайсинга (с. 879+2T>G, NM_001256442.1). Данная мутация не была описана ранее и не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC.

Тем не менее с учетом соответствия клинической картины заболевания был установлен диагноз ПКД. Пациенту назначен прием карбамазепина в суточной дозировке 400 мг в связи с его высокой эффективностью при лечении данного заболевания. Вальпроевая кислота была постепенно отменена. На фоне терапии достигнут полный контроль над атаками гиперкинезов с катамнезом 26 месяцев.

Ким Надежда

Леонидовна – врач невролог-эпилептолог Областного эпилептологического центра¹

✉ 346884, г. Батайск, ул. Воровского, 23–79, Российская Федерация. Тел.: +7 (951) 498 40 49. E-mail: nadezhdakim183@gmail.com

Ямин Максим

Анатольевич – канд. мед. наук, руководитель Областного эпилептологического центра¹

Обсуждение

Пароксизмальные дискинезии – группа заболеваний расстройства движения, как правило, дебютирующих в детском возрасте. Характерными клиническими проявлениями этих заболеваний считаются внезапно возникающие гиперкинезы дистонического, хореического характера, атетоз, баллизм либо их комбинация. Продолжительность таких атак может варьировать от нескольких секунд до нескольких часов.

Различают 3 вида пароксизмальных дискинезий: пароксизмальная кинезиогенная дискинезия, пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (ПНКД), пароксизмальная дискинезия, индуцированная физическими нагрузками [2].

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия

ПКД включает внезапно возникающие атаки насильственных движений, в том числе дистонию, хорею, атетоз или баллизм, провоцируемые движением. Как правило, наблюдается идиопатическая форма ПКД с аутосомно-доминантной историей наследования в семье, но описаны и спорадические случаи. Чаще встречается у мальчиков в соотношении 3–4:1 [3].

К клиническим критериям ПКД относятся:

- кинезиогенные триггеры атак;
- короткая продолжительность атак (около 1 минуты);
- сохранность сознания и отсутствие боли во время атаки;
- исключение других органических заболеваний и нормальный неврологический статус;
- эффективность фенитоина или карбамазепина;
- дебют от 1 года до 20 лет в случае несемейной формы заболевания [4].

Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия

ПНКД характеризуется унилатеральными или билатеральными произвольными движениями, которые возникают спонтанно и не провоцируются внезапной двигательной активностью или физическими упражнениями. Провоцирующими факторами обычно выступают эмоции, утомление, прием алкоголя и кофеина. Атаки также могут быть спонтанными. Атаки включают дистоническую позу с хореическими и баллистическими движениями, могут сопровождаться предшествующей аурой, редко появляются чаще чем 1 раз в день. Продолжительность атак варьирует от нескольких минут до нескольких часов. ПНКД обычно дебютирует в раннем подростковом возрасте, но возможна и поздняя манифестация в возрасте 50 лет.

¹ ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр»; 344000, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127, Российская Федерация

ПНКД более устойчива к лечению антиконвульсантами, возможен эффект от приема клоназепама или диазепама. В связи с тем что атаки провоцируются эмоциональными факторами, приемом алкоголя и кофеина, рекомендуется избегать этих триггеров [5].

Пароксизмальная дискинезия, индуцированная физическими нагрузками

Эта форма пароксизмальной дискинезии встречается реже других. J.W. Lance в 1977 г. описал членов одной семьи с продолжительными дистоническими атаками, которые провоцировались длительной ходьбой или бегом (20–45 минут), иногда контактом с холодом [6]. Обычно в атаку вовлекаются нижние конечности билатерально, что может приводить к падению. Частота проявлений – от 1 раза в день до 1 раза в месяц, длительность 5–30 минут. Дебютирует в возрасте от 1 года до 30 лет, но наиболее часто в детстве. Лечение антиконвульсантами и клоназепамом малоэффективно.

До недавнего времени классификации пароксизмальных дискинезий основывались либо на длительности атак, либо на виде провоцирующего фактора – например, наиболее известная классификация, предложенная M. Demirkiran и J. Jankovic в 1995 г. [7]. В 2014 г. R. Erro и соавт. проанализировали 500 случаев генетически подтвержденных пароксизмальных дискинезий и сопоставили клиническую картину атак с выявленными мутациями в генах *PRRT2* (proline-rich transmembrane protein 2), *MR1* (myofibrillogenesis regulator 1), *SLC2A1* (glucose transporter 1) и *KCNMA1* [8]. Большинство пациентов с мутацией в гене *PRRT2* имели клиническую картину ПНКД, однако у небольшой части отмечались атаки, провоцируемые приемом алкоголя или кофе, продолжительностью более 1 минуты [9]. Мутации в гене *MR1* чаще соответствовали характеристикам ПНКД, так же как и один семейный случай мутации в гене *KCNMA1* [10, 11]. Мутации в гене *SLC2A1* приводили как к проявлениям, характерным для пароксизмальной дискинезии, индуцированной физическими нагрузками, так и к атакам, вызываемым другими некинезиогенными триггерами [12]. Результатом работы авторов стала новая классификация, учитывающая клиническую картину атак и генетические характеристики.

В предлагаемой классификации используются две различные оси: ось I отражает клинические характеристики, ось II – генетические. Комбинация этих двух составляющих позволяет

отразить достаточную информацию о пациенте с первичной пароксизмальной дискинезией.

Классификация первичных дискинезий с учетом клинических и генетических характеристик [8]

Ось I. Клинические характеристики

A) Критерии включения (п. 1 плюс любой из пунктов 2а, 2б или 2в):

1. Пароксизмальные атаки дистонии, хорей, баллизма (или их комбинация) с внезапным началом и вариабельной длительностью (от нескольких секунд до нескольких часов).

2. Пароксизмальные дискинезии в зависимости от вида провоцирующего фактора:

а) ПНКД: атаки, провоцируемые внезапным движением, ускорением либо намерением к движению;

б) ПНКД: атаки, провоцируемые приемом кофе, алкоголя, а также другими некинезиогенными факторами;

в) пароксизмальные дискинезии, индуцированные физической нагрузкой: атаки, провоцируемые длительными физическими упражнениями.

Б) Критерии исключения (любой из перечисленных):

1. Симптомы, свидетельствующие о других неврологических заболеваниях.

2. Психогенная симптоматика.

Ось II. Генетические характеристики

1. Генетически подтвержденные: выявлены мутации в известных генах (например, *PRRT2*, *MR1*, *KCNMA1*, *SLC2A1*).

2. Генетически неподтвержденные: мутация в известных генах не выявлена или генетическое исследование не проводилось.

Авторы классификации предполагают возможность пополнения оси II новыми генетическими данными.

Распространенность мутаций в гене *PRRT2* у пациентов с клиническим диагнозом ПНКД по различным данным колеблется от 27,3 до 65%, тогда как у пациентов с ПНКД в 70% случаев встречается мутация в гене *MR1* [8]. С учетом этих данных предлагаем алгоритм генетического исследования, который может быть полезен для клинициста (рисунок).

Возвращаясь к описанному клиническому случаю, отметим, что в 2016 г. была выявлена ранее неописанная патогенная мутация в интроне *PRRT2* (с.880-35G>A) у 18-месячной девочки с инфантильными судорогами и у ее матери с классической пароксизмальной



Эпизодические атаки дистонии, хореи или их сочетание



Алгоритм для генетического анализа пароксизмальных дискинезий с учетом наиболее частых мутаций

кинезиогенной дискинезией [13]. Кроме того, есть данные, что одинаковая мутация в гене *PRRT2* может давать различные фенотипы: изолированную пароксизмальную кинезиогенную дискинезию или доброкачественные семейные инфантильные приступы (синдром Ватанабе – Виджевано), либо их сочетание у одного

пациента, что вносит дополнительные трудности в диагностику ПКД [14]. В нашем случае дополнительные генетические исследования, требующиеся для подтверждения патогенности выявленной у пациента мутации, не проводились. В этой связи с учетом приведенной классификации считаем случай генетически не подтвержденным, но удовлетворяющим клиническим критериям пароксизмальной кинезиогенной дискинезии.

Заключение

В рассмотренном клиническом случае пациента О. с пароксизмальной кинезиогенной дискинезией от дебюта заболевания до момента установления диагноза прошло 4 года. Этот период мог быть значимо меньше при тщательном анализе жалоб, анамнеза заболевания и данных видео-ЭЭГ-мониторинга, что позволило бы минимизировать прием малоэффективных лекарственных препаратов. При использовании классификации первичных дискинезий с оценкой клинических характеристик возможна ранняя постановка диагноза еще до генетического дообследования, которое, в свою очередь, можно оптимизировать с учетом наиболее частых мутаций, выявленных при ПКД и ПНКД. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Законные представители пациента добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в подготовку данной статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Айвазян СО. Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(4):23–33. doi: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.023-033. [Aivazyan SO. [Non epileptic paroxysmal events imitating epilepsy in children]. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2016;8(4):23–33. Russian. doi: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.023-033.]
2. Unterberger I, Trinka E. Diagnosis and treatment of paroxysmal dyskinesias revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008;1(2):4–11. doi: 10.1177/1756285608095119.
3. Jankovic J, Demirkiran M. Classification of paroxysmal dyskinesias and ataxias. *Adv Neurol*. 2002;89:387–400.
4. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Considine E, Tucker S, Lynch DR, Mathews KD, Swoboda KJ, Harris J, Soong BW, Ashizawa T, Jankovic J, Renner D, Fu YH, Ptacek LJ. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology*. 2004;63(12):2280–2287. doi: 10.1212/01.wnl.0000147298.05983.50.
5. Erro R. Familial Paroxysmal Nonkinesigenic Dyskinesia [Internet]. 2005 Jun 24 [Updated 2019 Apr 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1221/>.
6. Lance JW. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann Neurol*. 1977;2(4):285–293. doi: 10.1002/ana.410020405.
7. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol*. 1995;38(4):571–579. doi: 10.1002/ana.410380405.
8. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically



- proven cases and a new classification. *Mov Disord.* 2014;29(9):1108–1116. doi: 10.1002/mds.25933.
9. Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH, Guo SL, He J, Chen YF, Zhang QJ, Li HF, Lin Y, Murong SX, Xu J, Wang N, Wu ZY. Exome sequencing identifies truncating mutations in *PRRT2* that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet.* 2011;43(12):1252–1255. doi: 10.1038/ng.1008.
10. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, Ming L, Bui M, Plein E, Zhao X, Lemons R, Albin R, Delaney C, Alvarado D, Fink JK. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1025–1029. doi: 10.1001/archneur.61.7.1025.
11. Du W, Bautista JF, Yang H, Diez-Sampedro A, You SA, Wang L, Kotagal P, Lüders HO, Shi J, Cui J, Richerson GB, Wang QK. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet.* 2005;37(7):733–738. doi: 10.1038/ng1585.
12. Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, Kempfle J, Wuttke TV, Weber Y, Lerche H, Afawi Z, Vandenberghe W, Korczyn AD, Berkovic SF, Ekstein D, Kivity S, Ryvlin P, Claes LR, Deprez L, Maljevic S, Vargas A, Van Dyck T, Goossens D, Del-Favero J, Van Laere K, De Jonghe P, Van Paesschen W. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in *SLC2A1*, encoding the glucose transporter *GLUT1*. *Brain.* 2008;131(Pt 7):1831–1844. doi: 10.1093/brain/awn113.
13. Weber A, Kreth J, Müller U. Intronic *PRRT2* mutation generates novel splice acceptor site and causes paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions (PKD/IC) in a three generation family. *BMC Med Genet.* 2016;17:16. doi: 10.1186/s12881-016-0281-7.
14. Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N. Mutations in *PRRT2* responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet.* 2012;57(5):338–341. doi: 10.1038/jhg.2012.23. Erratum in: *J Hum Genet.* 2012;57(6):399.

The case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a long way from a symptom to the diagnosis

N.L. Kim¹ • M.A. Yamin¹

Paroxysmal kinesigenic dyskinesia belongs to the group of primary dyskinesias, which also includes paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia and exercise-induced paroxysmal dyskinesia. Due to the rarity of this disease group, as well as to the existence of a wide spectrum of disorders associated with transient movement abnormalities, the diagnosis is often difficult. A thorough analysis of clinical presentation, objective registration of paroxysmal events (video-electroencephalography monitoring) is helpful in the diagnosis. The most common causes of paroxysmal kinesigenic dyskinesia are mutations in the *PRRT2* gene, while paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is caused by the *MR1* gene mutations.

The paper describes a clinical case of a 13 year old patient with acute, movement-associated, short-term dystonic, choreic and ballistic hyperkinesia attacks. The patient had been treated with the diagnosis of epilepsy, tics, and dystonia for a long time without any effect. During diagnostic work-up, a mutation in the *PRRT2* gene intron was identified by a new generation sequencing of gene panel. Despite of this mutation has not been previously described, taking into account the type of

hyperkinesia attacks, association of their onset to movements, as well as the data of instrumental assessments, the diagnosis of paroxysmal kinesigenic dyskinesia was made. Treatment with carbamazepine was successful with complete control over hyperkinesia.

The diagnosis of paroxysmal dyskinesias remains based on the analysis of clinical picture and the trigger type. Molecular genetic diagnostics, with consideration of the most frequent causal mutations related to these conditions, can minimize both time and financial costs.

Key words: paroxysmal kinesigenic dyskinesia, *PRRT2*, clinical picture, epilepsy

For citation: Kim NL, Yamin MA. The case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a long way from a symptom to the diagnosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(3):226–230. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-014.

Received 13 March 2021; revised 18 March 2021; accepted 25 March 2021; published online 31 March 2021

Informed consent statement

The patient's legal representatives have voluntarily signed their informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

Both authors have contributed equally to the preparation of the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Nadezhda L. Kim – MD, Neurologist, Epileptologist, Region Epileptology Center¹

✉ 23–79 Vorovskogo ul., Bataysk, 346884, Russian Federation. Tel.: +7 (951) 498 40 49.

E-mail: nadezhdakiml83@gmail.com

Maxim A. Yamin – MD, PhD, Head of Region Epileptology Center¹

¹Regional Advisory and Diagnostic Centre; 127 Pushkinskaya ul., Rostov-on-Don, 344000, Russian Federation