

# V tieni detskej mozgovej obrny: prípad dyskinéz spojených s mutáciou ADCY5

MUDr. Ján Necpál<sup>1</sup>, MUDr. Matej Škorvánek, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen

<sup>2</sup>Neurologická klinika, LF UPJŠ a UNLP, Košice

Prezentujeme prípad 39-ročnej pacientky s diagnostikovanou dyskinetickou formou detskej mozgovej obrny (DMO) so suspektnou perinatálnou hypoxickou encefalopatiou. Asi po dvoch rokoch po komplikovanom pôrode sa u nej začali postupne vyvíjať paroxyzmálne choreatické pohyby končatín, ktoré sa neskôr generalizovali. Metódou celoexómového sekvenovania bola po mnohých rokoch preukázaná mutácia v géne ADCY5, a tak bol predložený pravdepodobne prvý prípad dyskinéz spojených s mutáciou ADCY5 na Slovensku. Prinášame kazuistiku pacientky a krátky súhrn základných údajov o tomto len nedávno opísanom ochorení.

**Kľúčové slová:** ADCY5, detská mozgová obrna, paroxyzmálne dyskinézy, kazuistika.

## *In the shadow of cerebral palsy: a case of ADCY5 related dyskinesias*

We report a case of 39 years old woman diagnosed with dyskinetic cerebral palsy and perinatal hypoxic encephalopathy. Two years after a complicated delivery, paroxysmal choreatic limb movements, which became generalized and persistent later on, gradually developed. After many years, a mutation in ADCY5 gene was identified through whole exome sequencing, which is probably the first reported case of ADCY5 related dyskinesias in Slovakia. We present a case report of the patient and a brief summary of the essential facts about this recently described condition.

**Key words:** ADCY5, cerebral palsy, paroxysmal dyskinesias, case report.



videozáznam ku kazuistike na [www.neurologiapreprax.sk](http://www.neurologiapreprax.sk)

## Úvod

V roku 2011 bol v *Annals of Neurology* publikovaný článok, v ktorom bolo u 18-tich členov piatich generácií rodiny nemeckého pôvodu po prvýkrát opísané nové ochorenie nazvané **familiárne dyskinézy s faciálnou myokýmiou (FDFM)**. U postihnutých členov sa od skorého detstva vyskytovali spočiatku paroxyzmálne, neskôr konštantne prítomné generalizované prevažne choreatické hyperkinézy spolu s periorálnymi a periorbitálnymi myokýmiami. Mimovoľné pohyby boli charakteristicky zvýraznené stresom, inak sa ich konkrétny spúšťač neidentifikoval. Lokus ochorenia bol nejasne definovaný na treťom chromozóme (3p21–3q21). U pacientov sa preukázala autozomálne dominantná dedičnosť, pričom výsledky viacerých genetických testov na vylúčenie iných známych zriedkavých ochorení boli negatívne (Fernandez et al., 2001). Genetické pozadie bolo odkryté len pred piatimi rokmi, keď bola metódou celoexómového sekvenovania u jedného člena danej rodiny objavená mutácia v géne pre adenylát cyklázu 5 – **ADCY5** (Chen et al., 2012). Adenylát cyklázy sú enzýmy, ktoré konvertujú adeno-

zín-5'-trifosfát (ATP) na 3', 5'-cyklický adenosín monofosfát (cAMP), slúžiaci ako druhý posol dôležitý v intracelulárnej signalizácii. Existuje 9 izoformien adenylát cyklázy, pričom každá z nich obsahuje päť hlavných domén: N-terminálnu, dve transmembránové (Tm1 a Tm2) a dve cytoplazmatické domény (C1 a C2), ktoré sa ďalej delia na vysoko konzervatívne katalytické domény (C1a a C2a) a menej konzervatívne domény (C1b a C2b). Jednotlivé adenylát cyklázy sa odlišujú od seba spôsobom ich aktivácie (prostredníctvom G-proteínov alebo Ca<sup>2+</sup>/kalmodulínu) a najmä rozličným miestom ich dominantnej expresie. V prípade ADCY5 je to myokard a striatum, čo vysvetľuje vznik hyperkinéz (Cooper, 2003). Od identifikácie lokusu bolo objavených už okolo 60 ďalších prípadov, ako familiárnych, tak aj sporadických (Carecchio et al., 2017).

## Kazuistika

Uvádzame prípad 39-ročnej pacientky, ktorá sa narodila z druhej fyziologickej gravidity zdravej matky v 42. týždni s pôrodnou hmotnosťou 3800 g a dĺžkou 53 cm. Pôrod bol protrahovaný a komplikovaný asi 10-minútovým kriesením.

Psychomotorický vývin bol oneskorený (sed v 10. mesiaci, stoj v 12. mesiaci, chôdza v 2. roku, údaj o prvých slovách v 18. mesiaci). V dokumentácii bol opisovaný generalizovaný hypotonický syndróm. Asi v dvoch rokoch sa u pacientky začali objavovať epizódy mimovoľných pohybov horných končatín. V EEG bol opisovaný zvýšený percentuálny podiel beta aktivity v predných kvadrantoch, avšak epileptické fenomény neboli prítomné. Mimovoľné pohyby, ktoré boli opísané ako paroxyzmálna choreoatetóza s prvkami dystónie a spasticity, sa objavovali stále častejšie, až sa približne od piatich rokov stali napokon perzistujúcimi a generalizovanými. MRI mozgu, skrining na vrodené vývojové chyby, likvorologické vyšetrenie a vyšetrenie očného pozadia boli v norme. Psychologické vyšetrenie zhodnotilo nižší populačný priemer inteligencie (IQ 93). Stav bol nakoniec uzatvorený ako dyskinetická forma detskej mozgovej obrny (DMO) v dôsledku hypoxického perinatálneho poškodenia mozgu. Pacientka mala k tomu diagnostikovanú miernu sideropenickú anémiu a od útleho detstva trpela obštipáciou. V liečbe hyperkinéz boli skúšané rôzne kombinácie liekov, avšak bez významnej-

šieho benefitu. Vo veku päť rokov podstúpila stereotaktický zákrok s implantáciou unilaterálnej elektródy do oblasti brachia conjunctiva cerebelli vľavo s miernym efektom na mimovoľné pohyby. Peroperačne bola realizovaná bioprtizácia cerebelárneho kortexu s negatívnym histologickým výsledkom. Stimulácia bola v istých intervaloch počas dňa opakovane zapínaná, avšak po necelej roku bola elektróda explantovaná z dôvodu nadmernej iritability pacientky napriek rozličným pokusom o nastavenie stimulačných parametrov.

Pacientka je na našom pracovisku dispenzarizovaná približne od 34 rokov. Lieči sa na chronickú obstipáciu, sideropenickú anémiu a od 37 rokov aj na amenoreu, pričom užíva hormonálne prípravky. Má močovú inkontinenciu druhého stupňa. V objektívnom náleze dominuje generalizovaná zmiešaná hyperkinetická porucha s dominujúcou choreou kombinovanou s menej výraznými prejavmi dystónie, najmä na horných končatinách, výrazne obmedzujúcimi chôdzu. Pri chôdzi sa zväčša u pacientky mierny predklon hlavy smerom dopredu – antecollis. V tvárovej oblasti je nápadné grimasovanie podmienené choreatickými hyperkinézami. Prítomná je dysartria, hypersalivácia, porucha iniciácie horizontálnych aj vertikálnych sakád (až s vertikálnou pohľadovou parézou) a príznaky motorickej imperzistencie (neschopnosť udržania konštantnej svalovej kontrakcie citelná pri požiadavke na vyplazenie jazyka alebo pri udržaní stisku rúk). Mimovoľné pohyby sa spočiatku vyskytovali paroxyzmálne, no asi od piatich rokov sa stali jej dennou súčasťou, boli generalizované a vyskytujú sa počas celého dňa. Typicky bývajú akcentované pri negatívnych, ale aj pozitívnych emóciách, únave a takisto pri chôdzi. Pomerne konzistentne narušujú architektúru spánku (charakteristicky ju zobúdzajú zo spánku v noci alebo ráno pri prebúdzaní; pri zaspávaní nie sú prítomné). Pacientka sa sťažuje na rekurentné kŕče končatín. Hoci je ochorenie dlhodobo neprogredujúce, pacientka mala opakovane viacero epizód náhleho paroxyzmálneho zväznenia choreoatetózy, ktorého vznik nikdy nedokázala predvídať. Tieto epizódy trvajú priemerne niekoľko hodín. Viedli k opakovaným pádom (pri jednom z nich došlo k osteosynteticky liečenej fraktúre malíčka) a raz dokonca k nutnosti medikamentózneho sedácie s intubáciou na oddelení intenzívnej medicíny, pričom najskôr zapadajú do spektra paroxyzmálnych non-kinezigénnych dyskinéz.

Vzhľadom na daný priebeh ochorenia sa diagnóza DMO začala silne spochybňovať, a preto sme začali pátrať po inej príčine ochorenia.

Rodinná anamnéza pacientky je negatívna. V psychologickom náleze bol konštatovaný ľahký stupeň kognitívnej dysfunkcie, najmä v oblasti zrakovopriestorovej a v oblasti exekutívnych funkcií. MR vyšetrenie mozgu je bez pozoruhodností. Kvôli okulomotorickým abnormalitám a hyperkinézam bolo realizované genetické vyšetrenie na vylúčenie Niemann-Pickovej choroby typu C s negatívnym výsledkom. Nakoniec sme pristúpili k celoexómovému sekvenovaniu, ktoré preukázalo patogenetickú **heterozygotnú missense mutáciu v ADCY5** (NM\_18335722, c.1252C>T, p.Arg418Trp), opísanú v literatúre opakovane (Carecchio et al., 2017; Mencacci et al., 2015; Douglas et al., 2017). Pacientka je liečená naďalej kombináciou rôznych liekov s miernym efektom (biperiden, sertralín, klonazepam, tiapridal a baklofen). Bola jej navrhnutá liečba hĺbkovou mozgovou stimuláciou globus pallidus internus, ktorú však predbežne odmieta.

## Diskusia

Od objavenia génu ADCY5 uplynulo iba päť rokov (Chen et al., 2012), preto je ochorenie spojené s jeho mutáciami na poli extrapyramidových porúch pomerne novou témou a dostupných literárnych zdrojov je ešte málo. Existujú však už viaceré práce, ktoré analyzujú súbory niekoľkých pacientov a naznačujú, že **dyskinézy spojené s ADCY5**, t. j. ADCY5 RD (ADCY5 related dyskinesias), ako je ochorenie v literatúre označované, má svoj pomerne charakteristický fenotyp (Chen et al., 2015).

Vedúcimi prejavmi sú **rôzne typy hyperkinéz s infantilným alebo skorým detským vznikom**, ktoré sa vyskytujú **spočiatku epizodicky** s trvaním od niekoľkých sekúnd až po niekoľko hodín, **no postupne sa stávajú konštantnými**. Ide najmä o krátke trhavé pohyby, charakterizované ako chorea, balizmus, dystónia alebo choreoatetóza, i keď ich presné fenomenologické zaradenie je často problematické aj pre špecialistov v oblasti extrapyramidových porúch. Typicky sa zhoršujú mentálnou aktivitou alebo stresom, avšak ich špecifický spúšťač faktor väčšinou nie je známy. Veľmi charakteristickým prejavom sú exacerbácie dyskinéz počas ospalosti a spánku, ktoré výrazne narušujú jeho kontinuitu. Niektorí pacienti opisujú objavenie sa dyskinéz pri prebúdzaní. Práve tieto exacerbácie alebo **paroxyzmálne nočné dyskinézy** môžu byť typickým klinickým vodidlom pre diagnózu ADCY5 RD. Polysomnografické dáta opisujú ich exacerbácie počas ospalosti a takisto počas prebúdzaní v spánku. Existenciu nočných dyskinéz môže vysvetľovať dominantná expresia adenylát cyklázy 5 v nucleus accumbens, ktoré sa

podieľa okrem iného na regulácii prebúdzania v rámci cyklu spánok-bdenie. Mutácie ADCY5 typu gain of function tak vedú potenciálne k zvýšenému prebúdzaniu počas spánku a tým k zvýšenej motorickej aktivite vo forme dyskinéz (Chang et al., 2016). Paroxyzmálne dyskinézy pri ADCY5 RD môžu spadať do spektra viacerých typov paroxyzmálnych dyskinéz a u jedného pacienta sa môže vyskytnúť aj niekoľko rôznych typov paroxyzmálnych dyskinéz súčasne (Friedman et al., 2016). Faciálne dyskinézy, ktoré boli v rámci diagnózy FDFM hodnotené ako myokymie, reprezentujú pravdepodobne choreatické alebo dystonické pohyby (Chen et al., 2015). Ďalším pomerne typickým príznakom je **axiálna hypotónia**, ktorá dominuje u adolescentov a mladých dospelých najmä v cervikálnej oblasti, a tak môže imponovať ako dystonický antecollis (Carecchio et al., 2017; Chang et al., 2016). K motorickým prejavom v rôznom zastúpení patria aj **abnormality sakadických pohybov** očí so zvýšenou latenciou najmä vertikálnych sakád (u niektorých až pohľadová obrna smerom nahor), **generalizované dystonické extenčné spazmy**, ktoré sa môžu vyskytovať v akýchsi atakoch, najmä pri interkurentnom ochorení, a nakoniec **spasticita** prejavujúca sa zvýšeným tonusom, hyperreflexiou alebo extenčnými plantárnymi odpoveďami (Chang et al., 2016). V recentnej literatúre boli opísané tiež sporadické, ale aj familiárne prípady pacientov s klinickým obrazom myoklonickej dystónie (Carecchio et al., 2017; Douglas et al., 2017). Väčšina pacientov má **oneskorený psychomotorický vývin** alebo miernu kognitívnu poruchu (Chang et al., 2016), i keď inteligencia a kognitívne schopnosti sú celkovo v porovnaní s DMO na poznateľne lepšej úrovni.

Diagnostika ADCY5 RD spočíva v súčasnosti najmä v genetickom potvrdení mutácie ADCY5, pričom najčastejšie sa objavuje mutácia p.R418W (s ťažším postihnutím; táto mutácia bola nájdená aj u našej pacientky) a p.A726T (s miernejším fenotypom) (Carecchio et al., 2017). S narastajúcim počtom prípadov v literatúre začína mať svoje miesto aj pomerne špecifický klinický obraz ochorenia, ktorý charakterizuje hlavne zmiešaná hyperkinetická porucha so vznikom v útlom detstve s neprogresívnym priebehom a typickými paroxyzmálnymi nočnými exacerbáciami dyskinéz. Diferenciálne diagnosticky je potrebné mutáciu ADCY5 vylúčiť u pacientov diagnostikovaných ako dyskinetický variant DMO (za ktorý bolo viacero prípadov z dostupných zdrojov, ako napokon aj v našom prípade, zamieňaných), definovaný ako DMO s mimovoľnými, nekontrolovateľnými rekurentnými, zriedkavo stereo-

typnými pohybmi buď dystonického, alebo choreoatetoidného typu (Krägeloh-Mann et al., 2005). Do ďalšej skupiny ochorení patria pacienti s klinickým obrazom podobným Huntingtonovej chorobe, avšak s negatívnym výsledkom genetického testovania (tzv. huntingtonské fenokópie), a tiež benigná hereditárna chorea, ktorej klinický obraz nemusí byť tak benigný, ako to napovedá jej názov (generalizované choreodystonické dyskinézy, často s autozomálne dominantným typom dedičnosti, niekedy ale sporadické ako u našej pacientky a s možným postihnutím očných sakád a kognície). Druhým génom, ktorý je potrebné zvážiť u pacientov s obrazom benignej hereditárnej chorey a vznikom v skorom detskom veku sú mutácie génu *TITF1/NKX2-1*, ktoré sa tiež prezentujú obrazom generalizovanej choreodystónie s autozomálne dominantným typom dedičnosti, ale pacienti typicky nemajú prítomné paroxyzmálne dyskinézy a naopak v rodinnej anamnéze často nachádzame údaje o postihnutí štítnej žľazy a pľúc, čo je typické pre túto diagnózu (Gras et al., 2012). Prítomnosť mutácie *ADCY5* je nutné vylúčiť aj u pacientov s izolovanými paroxyzmálnymi dyskinézami, pričom ako už bolo spomenuté vyššie, pacienti s mutáciami v *ADCY5* sa môžu manifestovať prakticky všetkými typmi paroxyzmálnych dyskinéz. Potrebné je zvážiť aj niektoré iné autoimunitné alebo dedičné metabolické poruchy. Farmakologická liečba antikonvulzívami, tetrabenazínom, levodopou alebo inými liekmi s výnimkou sporadicky opísaného efektu klonazepamu na nočné paroxyzmy dyskinéz neprináša vo všeobecnosti významné zlepšenie (Carecchio et al., 2017; Chen et al., 2015). V niektorých prípadoch bola čiastočne úspešná bilaterálna hĺbková mozgová stimulácia globus pallidus internus (Dy et al., 2016; Meijer et al., 2017).

## Záver

Vyvíjajúce sa molekulárne genetické technológie stále častejšie nachádzajú rôzne nové ochorenia alebo nové fenotypy už známych ochorení a podobne ako je to aj v našom prí-

pade, pomáhajú lúštiť aj známu otázku reálnej prevalence DMO. Možno predpokladať, že existuje omnoho viac prípadov iných ochorení (napríklad idiopatických generalizovaných dystónií), ktoré sú „skryté v tieni“ DMO (diagnózou výsostne klinickou). Praktickým odkazom by malo byť to, že by sme sa v prípade atypických prípadov DMO mali snažiť o získanie detailnejšej anamnézy a že širšia klinická, zobrazovacia a laboratórna diagnostika môže viesť k prekvapivým výsledkom. Správna diagnostika pacientov môže napomôcť k odhaleniu niektorých raritných, ale liečiteľných ochorení, na druhej strane aj diagnostikovanie neliečiteľného ochorenia môže pacientom pomôcť preklenúť mentálnu stigmú, ktorú predstavuje neobjasnený pôvod ich choroby. Špecifikácia genetickej príčiny ochorenia pacientom poskytne bližšie informácie o ich ďalšej prognóze a v mnohých prípadoch umožní aj ciele genetické poradenstvo a zaradenie do experimentálnych štúdií.

*Ďakujeme prof. MUDr. Róbertovi Jechovi, Ph.D. (Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha), Michaelovi Zechovi, MD, a Matiasovi Wagnerovi, MD (Institut für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität, Mnichov), za pomoc pri sprostredkovaní genetického vyšetrenia pacientky.*

## Literatúra

- Carecchio M, Mencacci NE, Iodice A, Pons R, Panteghini C, Zorzi G, Zibordi F, Bonakis A, Dinopoulos A, Jankovic J, Stefanis L, Bhatia KP, Monti V, R'Biho L, Veneziano L, Garavaglia B, Fusco C, Wood N, Stamelou M, Nardocci N. ADCY5-related movement disorders: Frequency, disease course and phenotypic variability in a cohort of paediatric patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; (17) 30166–30169.
- Chang FC, Westerberger A, Dale RC, Smith M, Pall H, Perez-Duenas B, Grattan-Smith P, Ouvrier RA, Mahant N, Hanna BC, Hunter BC, Lawson JA, Max C, Sachdev R, Meyer E, Crimmins D, Pryor D, Morris JG, Münchau A, Grozeva D, Carrs KJ, Raymond L, Kurian MA, Fung VS Phenotypic insights into ADCY5-associated disease. *Mov Disord.* 2016; 31(7): 1033–1040.
- Chen DH, Méneret A, Friedman JR, Korvatska O, Gad A, Bonkowski ES, Stessman HA, Doummar D, Mignot C, Anheim M, Bernes S, Davis MY, Damon-Perrière N, Degos B, Grabli D, Gras D, Hisama FM, Mackenzie KM, Swanson PD, Tranchant C, Vidailhet M, Winesett S, Trouillard O, Amendola LM, Dorschner MO, Weiss M, Eichler, Torkamani A, Roze E, Bird TD, Raskind WH. ADCY5-related dyskinesia: Broader spectrum and genotype-phenotype correlations. *Neurology.* 2015; 85(23): 2026–235.

- Chen YZ, Matsushita MM, Robertson P, Rieder M, Girirajan S, Antonacci F, Lipe H, Eichler EE, Nickerson DA, Bird TD, Raskind WH. Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia: single exome sequencing identifies a mutation in adenyllyl cyclase 5. *Arch Neurol.* 2012; 69(5): 630–635.
- Cooper DMF. Regulation and organization of adenyllyl cyclases and cAMP. *Biochem J.* 2003; 375: 517–529.
- Douglas AGL, Andreoletti G, Talbot K, Hammans AR, Singh J, Whitney A, Ennis S, Foulds NC. ADCY5-related dyskinesia presenting as familial myoclonus-dystonia. *Neurogenetics.* 2017; 18: 111–117.
- Dy ME, Chang FC, Jesus SD, Anselm I, Mahant N, Zeilman P, Rodan LH, Foote KD, Tan W, Eskandar E, Sharma N, Okun MS, Fung VS, Waugh JL. Treatment of ADCY5-Associated Dystonia, Chorea, and Hyperkinetic Disorders with Deep Brain Stimulation: A Multicenter Case Series. *J Child Neurol.* 2016; 31(8): 1027–1035.
- Fernandez M, Raskind W, Wolff J, Matsushita M, Yuen E, Graf W, Lipe H, Bird T. Familial dyskinesia and facial myokymia (FDFM): a novel movement disorder. *Ann Neurol.* 2001; 49(4): 486–492.
- Friedman JR, Méneret A, Chen D-H, Trouillard O, Vidailhet M, Raskind WH, Roze E. ADCY5 Mutation Carriers Display Pleiotropic Paroxysmal Day and Nighttime Dyskinesias. *Mov Disord.* 2016; 31(1): 147–148.
- Gras D, Jonard L, Roze E, Chantot-Bastarud S, Koht J, Motté J, Rodriguez D, Louha M, Caubel I, Kemlin I, Lion-François L, Goizet C, Guillot L, Moutard ML, Epaud R, Héron B, Charles P, Tallot M, Camuzat A, Durr A, Polak M, Devos D, Sanlaville D, Vuillaume I, Billette de Villemeur T, Vidailhet M, Doummar D. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long-term follow-up in a large series with new mutations in the *TITF1/NKX2-1* gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2012; 83(10): 956–962.
- Krägeloh-Mann I, Petruh U, Weber PM. Reference and Training Manual (R&TM) of the SCPE. Grenoble, Switzerland: Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE); 2015.
- Meijer IA, Miravite J, Kopell BH, Lubarr N. Deep Brain Stimulation in an Additional Patient with ADCY5-Related Movement Disorder. *J Child Neurol.* 2017; 32(4): 438–439.
- Mencacci NE, Erro R, Wiethoff S, Hersheson J, Ryten M, Balint B, Ganos C, Stamelou M, Quinn N, Houlden H, Wood NW, Bhatia KP. ADCY5 mutations are another cause of benign hereditary chorea. *Neurology.* 2015 Jul 7; 85(1): 80–88.

Článok je prevzatý z  
*Neurol. praxi* 2017; 18(5): 348–351

## MUDr. Ján Necpál

Neurologické oddelenie,  
nemocnica Zvolen, a.s.  
Kuzmányho nábrežie 28, 960 01 Zvolen  
necpal.neuro@mail.com

