

Генетика наследственных форм дистонии

М.Ю. Краснов, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Дистония — одно из наиболее распространенных двигательных расстройств, имеющих большое медицинское и социально-экономическое значение. Генетика играет значительную роль в развитии различных и в первую очередь первичных форм дистонии. На сегодняшний день спектр наследственных дистонических синдромов включает более двадцати самостоятельных клинико-генетических вариантов, что характеризует дистонию как чрезвычайно гетерогенную нозологическую группу, требующую дифференцированных подходов к диагностике и лечению. Представлен подробный анализ литературных данных о наследственных формах дистонии, включая клиническую картину, молекулярно-генетические основы развития, корреляции фенотип–генотип, принципы ДНК-диагностики и медико-генетического консультированияотяоженных семей.

Ключевые слова: дистония, наследственные формы, генетика, фенотипы, диагноз

Дистония представляет собой экстрапирамидный синдром, характеризующийся неритмичными, как правило, медленными, вращательными насильственными движениями в различных частях тела, вычурными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз [1, 2].

Дистония может быть классифицирована по нескольким признакам (табл. 1), причем наиболее значимой является классификация, принимающая во внимание этиологию и патофизиологические особенности синдрома:

- *первичная* (син.: *идиопатическая*) дистония — объединяет все формы, при которых дистония присутствует в качестве единственного симптома заболевания (может лишь сочетаться с тремором); при этом отсутствуют лабораторные изменения и какие-либо признаки патологии при нейровизуализационных исследованиях (в стандартных режимах КТ и МРТ);
- *дистония-плюс* объединяет формы, при которых дистонический синдром сочетается с миоклониями и паркинсонизмом, а лабораторные исследования выявляют определенные патохимические нарушения без признаков нейродегенерации (дофа-чувствительная дистония и др.);
- *вторичные дистонии* включают гетерогенную группу синдромов, связанных с наличием очага поражения в базальных ганглиях, таламусе, стволе мозга, теменной коре, мозжечке;
- *дистония при мультисистемных нейродегенеративных (в т.ч. наследственных) заболеваниях* с известной нейроморфологической картиной.

Считается, что соотношение между случаями первичной и вторичной/дегенеративной дистонии составляет примерно 2:1; по сравнению с этими вариантами дистонии синдромы дистония-плюс являются значительно более редкими. В последние годы [6] наметилась тенденция под «первичностью» дистонии понимать, главным образом, отсутствие данных об известных патологических факторах и нейроморфологическом субстрате, способных вызвать данный синдром (в противопоставление вторичной дистонии и дистонии при нейродегенеративных заболеваниях), что и нашло свое отражение в недавних рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (табл. 1).

таблица 1: Классификация дистонии согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (по A. Albanese et al., 2011, с добавлениями).

| Классификация дистонии | |
|---|--|
| по этиологии: | |
| • Первичная «чистая» дистония: дистония является единственным клиническим симптомом (кроме тремора). Определяемая экзогенная причина, а также другие врожденные или дегенеративные заболевания при этом отсутствуют. Формы: <i>DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT23, DYT24, DYT25.</i> | |
| • Первичная дистония-плюс: дистония является выраженным симптомом, но сочетается с другими двигательными расстройствами (миоклонус, паркинсонизм). Признаки нейродегенерации отсутствуют. Формы: <i>DYT5, TH, SPR, DYT11, DYT12, DYT15, DYT16.</i> | |
| • Первичная пароксизмальная дистония: дистония проявляется короткими эпизодами, в промежутках между ними клинические проявления отсутствуют. Возможно наличие триггерного фактора. Формы: <i>DYT8, DYT9/DYT18, DYT10/DYT19, DYT20.</i> | |
| • Дистонии при нейродегенеративных (в т.ч. наследственных) заболеваниях: дистония является одним из клинических проявлений. Аутосомно-доминантные (<i>спиноцеребеллярные атаксии, дентаторубро-паллидолюсова атрофия</i>), аутосомно-рецессивные (<i>болезнь Вильсона, ювенильный паркинсонизм, болезнь Ниманна-Пика</i>), X-сцепленные, митохондриальные, а также спорадические (<i>прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, кортикобазальная дегенерация, деменция с тельцами Леви</i>) нейродегенеративные заболевания. | |
| • Вторичные дистонии: лекарственно-индуцированные дистонии; дистонии, обусловленные приобретенными причинами и внешними факторами. <i>Дистонии, связанные с приемом леводопы, нейролептиков и др.; дистонии при нейроинфекциях, демиелинизирующих заболеваниях и др.</i> | |
| по возрасту начала заболевания: | |
| • Раннее начало (≤ 20 –30 лет). Обычно начинается в ноге или руке; часто распространяется на другие конечности и туловище. | |
| • Позднее начало. Обычно начинается с шеи (включая гортань), в краниальных мышцах или в одной руке. Генерализуется редко. | |
| по локализации: | |
| • Фокальная: одна область тела. <i>Лисчий спазм, блефароспазм.</i> | |
| • Сегментарная: смежные области тела. <i>Краниоцервикальная дистония.</i> | |
| • Мультифокальная: две и более отдаленных областей тела. <i>Блефароспазм + дистония стопы.</i> | |
| • Генерализованная: обе ноги и как минимум еще одна область тела (обычно одна или две руки). | |
| • Гемидистония: половина тела. | |

Дистония встречается во всем мире, данные о ее распространенности варьируют в зависимости от исследуемой когорты больных и методологических особенностей эпидемиологических исследований [4]. Являясь чрезвычайно гетерогенной группой двигательных расстройств, дистония занимает среди них третье место по распространенности [15, 26]. Данные метаанализа 15 исследований эпидемиологии первичных дистоний оценивают общую частоту встречаемости как 16,43 на 100 тыс., однако отмечены существенные вариации преобладающих форм первичной дистонии в различных популяциях [76]. Проявления болезни существенно влияют на качество жизни: от 25% до 50% пациентов страдают депрессией, боль является одной из ключевых жалоб у 67–75% пациентов [42, 48]. Ухудшение качества жизни пациентов с дистонией, нарушение двигательной активности отражаются на профессиональной деятельности больных и делают проблему социально и экономически значимой [17, 44].

Генетика играет значительную роль в развитии различных – и в первую очередь первичных – форм дистонии. К настоящему моменту описано более 20 форм дистонии с четким менделевским наследованием (табл. 2) [69]. Генетические локусы наследственных форм дистонии обозначаются аббревиатурой DYT, которой присваивается порядковый номер в соответствии с хронологической последовательностью описания конкретной формы заболевания [58].

Согласно представленным выше принципам классификации дистонии, 11 наследственных форм (DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT23, DYT24, DYT25) могут быть отнесены к первичным дистониям, 7 форм (DYT5, DYT11, DYT12, DYT15, DYT16, TH, SPR) – к дистонии-плюс, 4 формы (DYT8, DYT9/DYT18, DYT10/DYT19, DYT20) – к пароксизмальным дистоническим синдромам, а форму DYT3 рассматривают как отдельный гередодегенеративный дистонический синдром [69].

таблица 2: Классификация наследственных форм дистонии (по S. Petrucchi, E.M. Valente, 2013, с добавлениями).

| Локус (MIM) | Форма | Хромосома | Ген (белок) | Тип наследования |
|---------------------------------|---|----------------|---|------------------|
| DYT1 (128100) | Генерализованная дистония с ранним началом | 9q32-q34 | <i>TOR1A</i> (торсин А) | АД |
| DYT2 (224500) | Генерализованная дистония с ранним началом и вовлечением краниоцервикальных мышц | ? | ? | АР |
| DYT3 (314250) | X-сцепленная дистония-паркинсонизм (Lubag) | Xq13.1 | <i>TAF1</i> (ТАТА-связывающий протеин-ассоциированный фактор) | ХР |
| DYT4 (128101) | Дистония – шепотная дисфония | 19p13.3-p13.2 | <i>TUBB4</i> (тубулин β-4) | АД |
| DYT5/DYT14 (218230) | Дофа-чувствительная дистония (синдром Сегавы) | 14q22.1-q22.2 | <i>GCH1</i> (ГФ-циклогидролаза-1) | АД |
| DYT6 (602629) | «Смешанная» дистония с началом в юношеском возрасте | 8p21-q22 | <i>THAP1</i> (thanatos-ассоциированный белок) | АД |
| DYT7 (602124) | Фокальная дистония с поздним началом | 18p | ? | АД |
| DYT8 (118800) | Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (Mount-Reback) | 2q33-2q35 | <i>MRI</i> (регулятор миофибриллогенеза-1) | АД |
| DYT9 (601042) / DYT18 (612126) | Пароксизмальный хореоатетоз с эпизодической атаксией и спастичностью | 1p34.2 | <i>SLC2A1/GLUT1</i> (транспортер глюкозы-1) | АД |
| DYT10 (128200) / DYT19 (611031) | Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия | 16p12-q12 | <i>PRRT2</i> (богатый пролином трансмембранный белок-1) | АД |
| DYT11 (159900) | Миоклонус–дистония (алкоголь-чувствительная) | 7q21.3 | <i>SGCE</i> (ε-саркогликан) | АД |
| DYT12 (128235) | Дистония–паркинсонизм с быстрым началом | 19q12-q13.2 | <i>ATP1A3</i> (Na/K-АТФаза, α-субъединица) | АД |
| DYT13 (607671) | Фокальная/сегментарная (краниоцервикальная) дистония с благоприятным течением | 1p36.32-p36.13 | ? | АД |
| DYT15 (607488) | Миоклонус–дистония (алкоголь-чувствительная) | 18p11 | ? | АД |
| DYT16 (612067) | Дистония–паркинсонизм | 2q31.2 | <i>PRKRA</i> (РНК-зависимый активатор протеинкиназы) | АР |
| DYT17 (612406) | Генерализованная/сегментарная дистония с ранним началом | 20p11.2-q13.12 | ? | АР |
| DYT20 (611147) | Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия | 2q31 | ? | АД |
| DYT21 (614588) | Фокальная дистония с поздним началом | 2q14.3-q21.3 | ? | АД |
| DYT23 (614860) | Цервикальная дистония с поздним началом | 9q34 | <i>CIZ1</i> (Cip1-взаимодействующий белок) | АД |
| DYT24 (615034) | Краниоцервикальная дистония с вовлечением ларингеальной мускулатуры и верхних конечностей | 11p14.2 | <i>ANOS3</i> (аноктамин-3) | АД |
| DYT25 (615073) | Цервикальная дистония с поздним началом | 18p11 | <i>GNAL</i> (гуаниновый нуклеотид-связывающий протеин) | АД |
| THD (605407) | Дофа-чувствительная дистония (дистония–паркинсонизм) | 11p15.5 | <i>TH</i> (тирозингидроксилаза) | АР |
| SPR (182125) | Дофа-чувствительная дистония (дистония–паркинсонизм) | 2p14-p12 | <i>SPR</i> (сепиаптеринредуктаза) | АР |

Примечание: MIM – номер по Каталогу наследственных признаков человека (Mendelian Inheritance in Man), АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, ХР – X-сцепленный рецессивный.

Первичная дистония

DYT1: генерализованная дистония с ранним началом. На сегодняшний день DYT1 представляет собой наиболее частую форму первичной дистонии. На ее долю приходится 50% случаев генерализованной дистонии с ранним началом в нееврейских популяциях и 80–90% – в популяции евреев-ашкенази [16, 58]. Последнее обстоятельство говорит о выраженном «эффекте основателя». Описаны также случаи мутаций *de novo* [46]. Частота встречаемости DYT1 оценивается как 1:10 000–1:15 000 в нееврейской и 1:3000–1:5000 в еврейской популяции [16]. Тип наследования аутосомно-доминантный. В большинстве случаев заболевание дебютирует до 26 лет, средний возраст дебюта – 13 лет. В 90% случаев заболевание начинается с руки или ноги и в 65% случаев развивается в мультифокальные или генерализованные формы в течение 3–5 лет; краниальная мускулатура вовлекается у 15–20% больных [66]. Несмотря на наличие общих закономерностей, фенотипический спектр мутации DYT1 широк и включает не только фокальные и генерализованные формы, но и формы, манифестирующие изолированным тремором и/или паркинсонизмом [3, 58, 60]. Практически все описанные до сих пор в мире (в т.ч. и в России) многочисленные случаи формы DYT1 обусловлены одной и той же мутацией – делецией трех нуклеотидов (delGAG) в гене *TOR1A* на длинном плече 9-й хромосомы (локус 9q32-q34), результатом чего является утрата глутаминового остатка в продукте гена (белок торсин А) [3, 16, 66]. Пенетрантность мутантного гена составляет 30–40%. В двух случаях дистонии описаны также миссенс-мутации *TOR1A* [18, 90], однако патогенетическое значение данных мутаций остается дискутабельным. Торсин А, обладающий высокой гомологией с белками «теплового шока», относится к группе AAA+ АТФаз и взаимодействует, по крайней мере, с пятью различными структурными белками клетки, что объясняет его вовлеченность в процесс образования клеточных органелл, в том числе везикул, контроль над функциями протеосом, белков-шаперонов и микротрубочек, а также участие в механизмах мембранного транспорта [35].

DYT2: генерализованная дистония с ранним началом и вовлечением краниоцервикальных мышц. Форма описана в нескольких аутосомно-рецессивных семьях испанско-цыганского, сефардского и арабского происхождения. Средний возраст дебюта – 15 лет. Фенотип сходен с DYT1: дистонические проявления обычно начинаются с нижних конечностей, отмечена тенденция к быстрой генерализации процесса и вовлечению краниоцервикальных мышц [33, 44, 57]. Хромосомный локус и ген данной формы первичной дистонии до настоящего момента не идентифицированы.

DYT4: дистония – шепотная дисфония. Первоначально фенотип был описан у нескольких членов большой аутосомно-доминантной австралийской семьи, страдавших шепотной дисфонией – изолированной или в сочетании с тортиколлисом. Возраст дебюта – от 13 до 37 лет [5, 67]. Локус болезни картирован на хромосоме 19p13.3-p13.2, ген заболевания *TUBB4* кодирует белок тубулин β-4 [53]. В настоящее время известно лишь о двух миссенс-мутациях (Arg2Gly и Ala271Thr) в гене *TUBB4*, ассоциированных с формой DYT4 [53].

DYT6: дистония «смешанного» типа с началом в юношеском возрасте. По разным оценкам, DYT6 составляет от 1% до

25% всех случаев первичной дистонии с началом в раннем и юношеском возрасте [10, 28, 65]. По-видимому, это вторая по распространенности (после DYT1) генетическая форма первичной дистонии. Пенетрантность гена высокая (60%). Как и DYT1, форма DYT6 наследуется аутосомно-доминантно. Фенотип характеризуется началом в среднем в 16 лет; чаще всего первоначально в гиперкинез вовлекается рука (50%), затем следует вовлечение краниальной (25%) или цервикальной (25%) мускулатуры с тенденцией к генерализации или мультифокальному распространению более чем в половине случаев [66]. Дисфония и дизартрия у 65% больных являются дополнительным инвалидизирующим фактором. Причина заболевания – мутации в гене *THAP1* на хромосоме 8p21-q22. Ген *THAP1* состоит из трех экзонов и кодирует белок, участвующий в реализации программы апоптоза (thanatos-associated protein 1, THAP1) [89]. У больных с DYT6 описаны 62 различные мутации в гене *THAP1*: преобладают миссенс-мутации (64,9%) и малые делеции вне рамки считывания (19,3%), хотя известны и другие типы мутаций (7% – нонсенс-мутации, 3,5% – мутации со сдвигом рамки считывания, 1,8% – инсерции вне рамки считывания, 3,5% – комплексные мутации) [12]. Могут затрагиваться все три экзона гена. Четкие корреляции генотип–фенотип до настоящего времени не описаны [12, 89]. Белок THAP1 состоит из 213 аминокислотных остатков и рассматривается как ядерный проапоптотический фактор, ассоциированный с ядерными тельцами промиелоцитарной лейкемии [68]. Описано взаимодействие THAP1 с другими белками, как проявляющими проапоптотические свойства, так и участвующими в поддержании стабильности генома и противовирусной активности [68]. Пациенты с DYT6, подвергшиеся оперативному лечению (глубокой электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара), в целом демонстрируют улучшение как качества жизни, так и двигательной активности, однако в значительно меньшей степени, нежели носители мутации DYT1. Улучшение двигательной оценки в послеоперационном периоде у пациентов с DYT1 составило 34–88% [92], в то время как аналогичные показатели при форме DYT6 были существенно ниже – всего 16–55% [37, 91]. Важным моментом является также то, что при DYT6-форме оперативное вмешательство уменьшает дистонические гиперкинезы, затрагивающие конечности, шею и туловище, однако практически не влияет на выраженность ларингеальной дистонии (нарушение речи и глотания) [37, 43]. Такие различия в исходах глубокой электростимуляции мозга обуславливают необходимость проведения медико-генетического анализа пациентов на этапе, предшествующем операции [28]. Определение типа мутации у больных с первичной дистонией с ранним началом может являться одним из ключевых факторов определения показаний к хирургическому лечению.

DYT7: фокальная дистония с поздним началом. Описано 7 пациентов в аутосомно-доминантной немецкой семье: фенотип представлен преимущественно цервикальной дистонией, с дополнительным вовлечением брахиальной и краниальной мускулатуры в нескольких случаях [52]. Возраст дебюта – от 28 до 70 лет (в среднем – 43 года). До недавнего времени локус считался картированным на хромосоме 18p, однако в последних публикациях это положение оспаривается [87]. Ген DYT7 пока не установлен.

DYT13: фокальная/сегментарная дистония с благоприятным течением. Описана у нескольких членов аутосомно-доминантной итальянской семьи [82]. Средний возраст дебюта – 16 лет. Фенотипически это фокальная, мультифокальная

или сегментарная дистония с началом, как правило, в краниоцервикальной мускулатуре или мышцах рук, с редким вовлечением ларингеальной мускулатуры [9]. Локус картирован на хромосоме 1р36.32-р36.13, ген не идентифицирован.

DYT17: генерализованная/сегментарная дистония с ранним началом. Описаны 3 случая DYT17 у сибсов в ливанской инбредной семье с аутосомно-рецессивным наследованием. Дебют заболевания – в подростковом возрасте; начало с цервикальной дистонией, с последующим переходом в сегментарную форму в двух случаях и генерализацией в одном, с проявлениями дисфонии и дизартрии [21]. Локус DYT17 картирован на хромосоме 20p11.2-q13.12, ген пока не известен.

DYT21: фокальная дистония с поздним началом. Описаны 16 случаев DYT21 в аутосомно-доминантной шведской семье: возраст дебюта – от 13 до 50 лет (в среднем – 27 лет), начало гиперкинеза – с краниоцервикальной области (75%) или мышц рук (25%), причем в развернутой стадии болезни преобладают генерализованные и мультифокальные фенотипы дистонии [61]. Локус DYT21 картирован на хромосоме 2q14.3-q21.3, ген до настоящего времени не идентифицирован.

DYT23: цервикальная дистония с поздним началом. Клинические проявления в описанных до настоящего момента случаях (семейных и спорадических) включали цервикальную дистонию, иногда в сочетании с тремором головы и рук. Возраст дебюта – после 30 лет. Тип наследования аутосомно-доминантный. Локус DYT23 картирован на хромосоме 9q34, и в одной из работ показана возможная связь данной формы дистонии с мутацией в гене *CIZ1* (продукт гена вовлечен в синтез ДНК и контроль над митотическим циклом) [88], однако эти данные пока окончательно не подтверждены.

DYT24: краниоцервикальная дистония с вовлечением ларингеальной мускулатуры и верхних конечностей. Описаны 12 случаев в трех семьях с аутосомно-доминантным наследованием. Возраст дебюта варьирует от 19 до 39 лет, заболевание характеризуется преимущественным вовлечением краниоцервикальной мускулатуры, в некоторых случаях сопровождающимся дистоническим тремором верхних конечностей, ларингеальной дистонией или блефароспазмом. Локус DYT24 картирован на хромосоме 11p14.2, заболевание обусловлено мутациями гена *ANO3* (продукт данного гена – белок аноктамин-3, осуществляющий контроль за трансмембранным транспортом ионов в нейронах стриатума). В настоящее время известно 6 различных мутаций *ANO3* [20].

DYT25: цервикальная дистония с поздним началом. Первоначально описана в двух семьях европейского происхождения с аутосомно-доминантным наследованием болезни. Возраст дебюта варьирует от 7 до 54 лет, в среднем – 31 год [30]. В большинстве случаев (82%) заболевание начинается с цервикальной мускулатуры и в конечном итоге она оказывается вовлеченной у 93% больных; более чем в половине случаев характерна склонность к генерализации. Вовлеченность краниальной мускулатуры отмечена у 57% больных, у 44% пациентов также имели место проявления ларингеальной дистонии с нарушением речи. Таким образом, вышеописанные клинические проявления сближают фенотип DYT25 с описанной ранее дистонией

DYT6. Локус DYT25 картирован на хромосоме 18p11. В описанных случаях заболевание оказалось обусловленным 8 различными мутациями гена *GNAL*, что сопровождалось повреждениями продукта гена – гуанинового нуклеотид-связывающего протеина и приводило к нарушениям в дофаминовой и холинергической медиаторных системах стриатума. Предполагается, что данный белок участвует в сопряжении D1-рецепторов прямого стриопаллидарного пути с аденозиновыми A2A-рецепторами непрямого пути и активации тем самым аденилатциклазы 5-го типа [23]. Т. Fuchs и соавт. [30] выявили данные мутации в 6 из 39 обследованных семей (15%), что может свидетельствовать о потенциально высокой частоте встречаемости этой формы дистонии у представителей европейской расы.

Дистония-плюс

DYT5/DYT14: дофа-чувствительная дистония (синдром Сегавы). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, локус картирован на хромосоме 14q22.2. Фенотипически для синдрома Сегавы характерны ранний (в среднем – 6 лет) дебют с первоначальным вовлечением ног, дистония конечностей и туловища, суточная вариабельность симптомов (улучшение состояния после сна), драматическое улучшение на фоне малых доз леводопы и отсутствие леводопа-индуцированных осложнений на фоне многолетней терапии. Клинические проявления также могут включать паркинсонизм [63], вовлечение краниальной мускулатуры [78, 81], гиперрефлексию, спастичность [64], сколиоз [31], психиатрические нарушения [83], генерализованную гипотонию с проксимальной мышечной слабостью [47] и др. По нашему опыту, носительство мутации при данной форме дистонии может также проявляться рядом «стертых» и/или атипичных симптомов – непостоянной эквиноварусной установкой стоп (главным образом, при ходьбе) и изолированным постурально-кинестическим тремором [3, 41]. Эта форма дофа-чувствительной дистонии вызывается мутациями гена *GCH1* [40]. Пенетрантность гена составляет 35–40%. К настоящему моменту описано более 100 различных мутаций *GCH1* [93], в т.ч. 4 новых мутации идентифицированы в российских семьях [41]. Продукт гена – фермент ГТФ-циклогидролаза-1, который участвует в первом этапе биологического цикла тетрагидробиооптерина, основного кофактора тирозингидроксилазы, синтезирующей дофамин [40]. У пациентов обнаруживается значительное (<20%) снижение уровня активности данного фермента, а весь последующий биохимический каскад в нигральных нейронах может быть эффективно восстановлен при введении предшественника дофамина – леводопы.

Дофа-чувствительная дистония, ассоциированная с генами TH и SPR. В незначительном проценте случаев дофа-чувствительная дистония обусловлена мутациями в генах других ферментов биохимической цепи синтеза дофамина – *TH* (тирозингидроксилаза) и *SPR* (сепиаптеринредуктаза); соответствующие локусы расположены на хромосомах 11p15.5 и 2p14-p12 [77, 84]. Эти редкие формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В целом фенотипические проявления соответствуют дофа-чувствительному синдрому дистония–паркинсонизм, однако в силу сопутствующих нарушений синтеза серотонина и норадреналина симптоматика может включать когнитивные нарушения, окулогирные кризы, мышечную гипотонию, тяжелую брадикинезию, сиагорею, птоз и др. [22, 77].

DYT11: *алкоголь-чувствительная миоклонус-дистония.* Миоклонус-дистония – редкое непрогрессирующее ауто-сомно-доминантное заболевание, характеризующееся манифестацией в детском возрасте миоклонического гиперкинеза в сочетании с дистонией мышц шеи, рук и лица, а также уменьшением выраженности симптомов после приема алкоголя. Клинические проявления могут включать также аномалии костного скелета, лицевую дизморфию, задержку психомоторного развития, сосудистые мальформации, депрессию, тревожность, панические атаки, обсессивно-компульсивные поведенческие расстройства [7, 11, 24, 54, 56]. Локус DYT11 картирован на хромосоме 7q21.3; причина заболевания – мутации в гене *SGCE* (ε-саркогликан) [62], их к настоящему моменту описано более 50 [45]. Семейство саркогликанов (α-, β-, γ-, δ-, ε- и ζ-саркогликаны) относится к трансмембранным гликопротеидам, участвующим в формировании дистрофин-гликопротеинового комплекса в нервной и мышечной ткани [38].

DYT12: *дистония–паркинсонизм с быстрым началом.* Возраст дебюта данного ауто-сомно-доминантного заболевания варьирует от 4 до 58 лет, в среднем приходится на 12–23 года [14]. Клинически для DYT12 характерно острое (в течение часов, дней, недель) начало дистонии, часто в сочетании с паркинсонизмом. Типичны дисфагия, дизартрия, а также развитие симптоматики по rostrocaudальному градиенту (выраженность дистонии максимальна в бульбарной группе мышц, в меньшей степени поражаются руки, а вовлечение ног минимальное либо отсутствует). Стресс, алкоголь, роды, лихорадка в ряде случаев могут выступать в роли провоцирующих факторов. Локус картирован на хромосоме 19q13.2. Причина заболевания – мутации в гене *ATP1A3*, кодирующем α3-субъединицу Na/K-АТФазы [25]. Белковый продукт гена поддерживает трансмембранный электрохимический градиент в возбудимых тканях, в т.ч. в нейронах. К настоящему моменту в семьях с DYT12-формой дистонии–паркинсонизма описано 10 различных мутаций в гене *ATP1A3* [80].

DYT15: *алкоголь-чувствительная миоклонус–дистония.* Описана у 13 членов канадской семьи с ауто-сомно-доминантным наследованием болезни, клиническая картина (включая реакцию на прием алкоголя) весьма сходна с формой DYT11, возраст дебюта варьирует от 7 до 15 лет [36]. Локус картирован на хромосоме 18p11, ген не известен.

DYT16: *дистония–паркинсонизм.* В мире описаны лишь 3 семьи с данным заболеванием (во всех наблюдался ауто-сомно-доминантный тип наследования). Для DYT16 характерен ранний дебют симптомов (2–18 лет). Первоначально в дистонический гиперкинез вовлекаются конечности; отмечена тенденция к генерализации дистонии и вовлечению ларингеальной мускулатуры с последующим присоединением дисфонии, дизартрии и дисфагии. Возможно сочетание вышеописанных клинических проявлений с паркинсонизмом. В ряде случаев отмечена эффективность малых доз леводопы [13, 19, 73]. Локус DYT16 картирован на хромосоме 2q31.2. Заболевание обусловлено мутациями гена *PRKRA*, кодирующего РНК-зависимый активатор протеинкиназы [19, 73].

Пароксизмальные дистонии/дискинезии

DYT8: *пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (Mount-Reback).* Клиническая картина характеризуется началом в детском (подростковом) возрасте, появлением приступов

сложных произвольных генерализованных движений (хореи, баллизма, атетоза, дистонии), которые обычно провоцируются приемом алкоголя или кофе и возникают в покое [27]. В типичных случаях приступ начинается как гемидистония, но постепенно гиперкинез охватывает все конечности, туловище, шею и речевую мускулатуру. Сознание в момент приступа остается сохранным (как и при всех остальных формах пароксизмальных дискинезий). Приступы длятся от нескольких минут до нескольких часов и нередко сопровождаются аурой (парестезии), частота их возникновения – от нескольких раз в день до нескольких раз в год. Тип наследования ауто-сомно-доминантный. Локус картирован на хромосоме 2q35, в основе заболевания лежат точковые миссенс-мутации гена *MR1*, кодирующего регулятор миофибриллогенеза-1 [32, 49, 70]. Функция белка MR-1 до конца не ясна, однако предполагается его участие в метаболизировании метилглюкокала – продукта окислительного стресса, также обнаруженного в кофе и алкогольных напитках [49].

DYT9/DYT18: *пароксизмальный хореоатетоз с эпизодической атаксией и спастичностью.* Дебют заболевания приходится на детский (2–15 лет) возраст. Симптоматика включает пароксизмы хореоатетоза и/или хореобаллизма, которые часто провоцируются алкоголем, стрессом, физическими нагрузками, голоданием, а также болью. Интересно, что ранее (до открытия гена) считавшаяся самостоятельной форма DYT18 носила название «пароксизмальная дискинезия, вызванная нагрузкой». Приступы при данном варианте пароксизмального хореоатетоза могут продолжаться от минут до часов, их частота – от нескольких в день до нескольких в год. Возможно также сочетание с дизартрией, атаксией, спастической параплегией, дистоническим тремором [71], эпилептическими припадками [55, 79], мигренью [59], когнитивными нарушениями, агрессивным поведением, гемолитической анемией [86]. Диагностическим маркером служит снижение соотношения глюкозы в цереброспинальной жидкости/крови ниже 0,5 [79, 86]. Тип наследования ауто-сомно-доминантный. Локус картирован на хромосоме 1p34.2; заболевание обусловлено мутациями гена *SLC2A1/GLUT1*, кодирующего транспортер глюкозы-1, который в свою очередь является основным переносчиком глюкозы в головном мозге [72, 78, 86]. В связи с этим предполагается, что дискинезии возникают в результате вызванного нагрузкой (голоданием) дефицита энергии, обуславливающего эпизодическую дисфункцию базальных ганглиев.

DYT10/DYT19: *пароксизмальная кинезиогенная дискинезия.* Заболевание дебютирует в детском или подростковом возрасте. Клиническая картина болезни характеризуется короткими (секунды или минуты) и частыми (до 100 эпизодов в сутки) приступами дистонических или хореоформных гиперкинезов, провоцируемых внезапными движениями [8, 75]. Наследуется по ауто-сомно-доминантному типу. Локус картирован на хромосоме 16p12-q12, причина заболевания – мутации гена *PRRT2*, кодирующего богатый пролином трансмембранный белок-1 [68].

DYT20: *пароксизмальная некинезиогенная дискинезия.* Это еще одна (наряду с DYT8) форма пароксизмальной некинезиогенной дискинезии, которая была впервые описана у 10 членов канадской семьи с ауто-сомно-доминантным наследованием болезни [74]. Клинические проявления в целом аналогичны форме DYT8, но приступы являются более ограниченными (только конечности) и короткими (от 2 до 5 мин). Явные триггеры приступов отсутствуют. Ген заболевания расположен на хромосоме 2q31 и пока не установлен.

Гередодегенеративные дистонические синдромы

DYT3: X-сцепленная дистония—паркинсонизм (синдром Lubag). Данное заболевание эндемично для Филиппин, мужчины болеют чаще женщин в силу характера наследования [50]. Заболевание начинается на 2–4-м десятилетии жизни с фокальных дистонических гиперкинезов лица, оромандибулярной мускулатуры, шеи, туловища, конечностей, с постепенным развитием генерализованной формы дистонии. В некоторых случаях дистоническим проявлением может предшествовать тремор. По мере прогрессирования болезни постепенно присоединяется синдром паркинсонизма, практически не реагирующий на применение леводопа-содержащих препаратов. Секционный материал в двух случаях DYT3 продемонстрировал гибель нейронов и астроцитоз в области скорлупы и хвостатого ядра [29, 85]. Наличие клеточной гибели как патоморфологической основы заболевания позволяет выделить этот дистонический синдром в совершенно особую группу и противопоставить его остальным формам первичной дистонии, являющимся не нейродегенеративными, а скорее нейрофункциональными расстройствами [34]. Тип наследования болезни — X-сцепленный рецессивный, локус картирован на хромосоме Xq13.1. Показано, что форма DYT3 обусловлена мутациями гена *TAF1*, кодирующего белок, ассоциированный с фактором транскрипции [39, 51].

Заключение

Суммируя современные знания о генетических основах дистонии, можно сформулировать определенные рекомендации для проведения ДНК-тестирования и медико-гене-

тического консультирования. Генерализованные и/или сегментарные формы дистонии с ранним началом требуют в первую очередь поиска типичной для DYT1 мажорной мутации delGAG (ген *TOR1A*), а если она не обнаруживается — мутаций, характерных для DYT6 (ген *THAP1*). Важно учитывать анатомическое распределение дистонического гиперкинеза: вовлечение конечностей более характерно для формы DYT1, краниоцервикальная локализация — для DYT6. Пациентам, у которых дистония сочетается с паркинсонизмом, чувствительным к малым дозам леводопы, следует провести тестирование на предмет установления формы DYT5/DYT14 (ген *GCHI*) и *TH*-ассоциированной формы болезни Сегавы. Сочетание дистонии с миоклониями в раннем возрасте, особенно при аутосомно-доминантном типе наследования, требует в первую очередь поиска мутаций в локусе DYT11 (ген *SGCE*). У пациентов с первичной некинезиогенной дистонией рекомендуется проводить диагностический анализ на наличие мутации в локусе DYT8 (ген *MRI*), а при пароксизмальных дискинезиях, провоцируемых мышечным усилием — DYT9/DYT18 (ген *SLC2A1/GLUT1*), особенно при имеющихся подозрениях на поражение данного гена при низком соотношении глюкозы в цереброспинальной жидкости/крови, эпилептических судорогах или гемолитической анемии [6, 58, 69]. С учетом курабельности дофа-чувствительной дистонии (болезни Сегавы) и многообразия ее фенотипов, у каждого пациента с дистонией, манифестировавшей в раннем возрасте, при отсутствии альтернативного диагноза показано проведение диагностического теста с леводопой [6, 58, 69]. Представленный выше подход позволяет оптимизировать молекулярно-генетическое исследование в семьях, отягощенных дистонией, сделав его целенаправленным, быстрым и экономически оправданным.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
3. Маркова Е.Д., Сломинский П.А., Иллариошкин С.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ торсионной дистонии в России. Генетика 2000; 36: 952–958.
4. Тимебаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2013.
5. Ahmad F., Davis M.B., Waddy H.M. et al. Evidence for locus heterogeneity in autosomal dominant torsion dystonia. Genomics. 1993; 15: 9–12.
6. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 5–18.
7. Asmus F., Hjerminde L.E., Dupont E. et al. Genomic deletion size at the epsilon-sarcoglycan locus determines the clinical phenotype. Brain 2007; 130: 2736–2745.
8. Bennett L.B., Roach E.S., Bowcock A.M. A locus for paroxysmal kinesigenic dyskinesia maps to human chromosome 16. Neurology 2000; 54: 125–130.
9. Bentivoglio A.R., Ialongo T., Contarino M.F. et al. Phenotypic characterization of DYT13 primary torsion dystonia. Mov. Disord. 2004; 19: 200–206.
10. Bonetti M., Barzaghi C., Brancati F. et al. Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Italy. Mov. Disord. 2009; 24: 2424–2427.
11. Bonnet C., Gregoire M.J., Vibert M. et al. Cryptic 7q21 and 9p23 deletions in a patient with apparently balanced de novo reciprocal translocation t(7;9)(q21;p23) associated with a dystonia-plus syndrome: paternal deletion of the epsilon-sarcoglycan (SGCE) gene. J. Hum. Genet. 2008; 53: 876–885.
12. Blanchard A., Ea V., Roubertie A. et al. DYT6 dystonia: review of the literature and creation of the UMD locus-specific database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. Hum. Mut. 2011; 32: 1213–1224.
13. Bragg D.C., Armata I.A., Nery F.C. et al. Molecular pathways in dystonia. Neurobiol. Dis. 2011; 42: 136–147.
14. Brashear A., Dobyms W.B., de Carvalho Aguiar P. et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene. Brain 2007; 130: 828–835.
15. Breakefield X.O., Blood A.J., Li Y. et al. The pathophysiological basis of dystonias. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9: 222–234.
16. Bressman S.B. Genetics of dystonia: an overview. Parkinsonism and Related Disorders 2007; 13: 347–355.
17. Butler A.G., Duffey P.O., Hawthorne M.R. et al. The socioeconomic implications of dystonia. Adv. Neurol. 1998; 78: 349–358.
18. Calakos N., Patel V.D., Gottron M. et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia. J. Med. Genet. 2010; 47: 646–650.
19. Camargos S., Scholz S., Simon-Sanchez J. et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. Lancet Neurol. 2008; 7: 207–215.
20. Charlesworth G., Plagnol V., Holmstrom K.M. et al. Mutation in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. Am. J. Hum. Genet. 2012; 91: 1041–1050.

21. *Chouery E., Kfoury J., Delague V. et al.* A novel locus for autosomal recessive primary torsion dystonia (DYT17) maps to 20p11.22-q13.12. *Neurogenetics*. 2008; 9: 287–293.
22. *Clot F., Grabli D., Cazeneuve C. et al.* Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with dopa-responsive dystonia. *Brain* 2009; 132: 1753–1763.
23. *Corvol J.C., Studler J.M., Schonn J.S. et al.* Gaolfs necessary for coupling D1 and A2a receptors to adenylyl cyclase in the striatum. *J. Neurochem*. 2001; 76: 1585–1588.
24. *DeBerardinis R.J., Conforto D., Russell K. et al.* Myoclonus in a patient with a deletion of the epsilon-sarcoglycan locus on chromosome 7q21. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 121: 31–36.
25. *DeCarvalho Aguiar P., Sweadner K.J., Penniston J.T. et al.* Mutations in the Na/K-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004; 43: 169–175.
26. *Defazio G., Berardelli A., Hallett M.* Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 2007; 130: 1183–1193.
27. *Demirkiran M., Jankovic J.* Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 571–579.
28. *Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. et al.* Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 416–418.
29. *Evidente V.G., Advincola J., Esteban R. et al.* Phenomenology of “lubag” or X-linked dystonia-parkinsonism. *Mov. Disord.* 2002; 17: 1271–1277.
30. *Fuchs T., Saunders-Pullman R., Masuho I. et al.* Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat. Genet.* 2013; 45: 88–92.
31. *Furukawa Y., Kish S.J., Lang A.E.* Scoliosis in a dopa-responsive dystonia family with a mutation of the GTP cyclohydrolase I gene. *Neurology* 2000; 54: 2187.
32. *Ghezzi D., Viscomi C., Ferlini A. et al.* Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is caused by mutations of the MR-1 mitochondrial targeting sequence. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18: 1058–1064.
33. *Gimenez-Roldan S., Delgado G., Marin M. et al.* Hereditary torsion dystonia in gypsies. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 73–81.
34. *Goto S., Lee L.V., Munoz E.L. et al.* Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 7–17.
35. *Granata A., Warner T.T.* The role of torsinA in dystonia. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (Suppl.1): 81–87.
36. *Grimes D.A., Han F., Lang A.E. et al.* A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11. *Neurology* 2002; 59: 1183–1186.
37. *Groen J.L., Ritz K., Contarino M.F. et al.* 2010. DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 25: 2420–2427.
38. *Hack A.A., Groh M.E., McNally E.M.* Sarcoglycans in muscular dystrophy. *Microsc. Res. Tech.* 2000; 48: 167–180.
39. *Herzfeld T., Nolte D., Muller U.* Structural and functional analysis of the human TAF1/DYT3 multiple transcript system. *Mamm. Genome* 2007; 18: 787–795.
40. *Ichinose H., Ohye T., Takahashi E. et al.* Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat. Genet.* 1994; 8: 236–242.
41. *Illarioshkin S.N., Markova E.D., Slominsky P.A. et al.* Analysis of the GTP cyclohydrolase I gene in Russian families with dopa-responsive dystonia. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 789–792.
42. *Jamora R.D.G., Tan E.K., Liu C.P. et al.* DYT1 mutations amongst adult primary dystonia patients in Singapore with review of literature comparing East and West. *J. Neurol. Sci.* 2006; 247: 35–37.
43. *Jech R., Bares M., Krepelova A. et al.* DYT 6 – a novel THAP1 mutation with excellent effect on pallidal DBS. *Mov. Disord.* 2011; 26: 924–925.
44. *Khan N.L., Wood N.W., Bhatia K.P.* Autosomal recessive, DYT2-like primary torsion dystonia: a new family. *Neurology* 2003; 61: 1801–1803.
45. *Kinugawa K., Vidailhet M., Clot F. et al.* Myoclonus-dystonia: an update. *Mov. Disord.* 2009; 24: 479–489.
46. *Klein C., Brin M.F., De Leon D. et al.* De novo mutations (GAG deletion) in the DYT1 gene in two non-Jewish patients with early-onset dystonia. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 1133–1136.
47. *Kong C.K., Ko C.H., Tong S.F. et al.* Atypical presentation of dopa-responsive dystonia: generalized hypotonia and proximal weakness. *Neurology* 2001; 57: 1121–1124.
48. *Kuyper D.J. et al.* Nonmotor manifestations of dystonia: A systematic review. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1206–1217.
49. *Lee H.Y., Xu Y., Huang Y. et al.* The gene for paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 3161–3170.
50. *Lee L.V., Pascasio F.M., Fuentes F.D. et al.* Torsion dystonia in Panay, Philippines. *Adv. Neurol.* 1976; 14: 137–151.
51. *Lee L.V., Rivera C., Teleg R.A. et al.* The unique phenomenology of sex-linked dystonia parkinsonism (XDP, DYT3, “lubag”). *Int. J. Neurosci.* 2011; 121 (Suppl 1): 3–11.
52. *Leube B., Rudnicki D., Ratzlaff T. et al.* Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum. Mol. Genet.* 1996; 5: 1673–1677.
53. *Lohmann K., Wilcox R.A., Winkler S. et al.* Whispering dysphonia (DYT4 dystonia) is caused by a mutation in the TUBB4 gene. *Ann. Neurol.* doi:10.1002/ana.23829. [Epub ahead of print].
54. *Marechal L., Raux G., Dumanchin C. et al.* Severe myoclonus-dystonia syndrome associated with a novel epsilon-sarcoglycan gene truncating mutation. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 119: 114–117.
55. *Margari L., Perniola T., Illiceto G. et al.* Familial paroxysmal exercise-induced dyskinesia and benign epilepsy: a clinical and neurophysiological study of an uncommon disorder. *Neurol. Sci.* 2000; 21: 165–172.
56. *Misbahuddin A., Placzek M., Lennox G. et al.* Myoclonus-dystonia syndrome with severe depression is caused by an exon-skipping mutation in the epsilon-sarcoglycan gene. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1173–1175.
57. *Moretti P., Hedera P., Wald J. et al.* Autosomal recessive primary generalized dystonia in two siblings from a consanguineous family. *Mov. Disord.* 2005; 20: 245–247.
58. *Muller U.* The monogenic primary dystonias. *Brain* 2009; 132: 2005–2025.
59. *Munchau A., Valente E.M., Shahidi G.A. et al.* A new family with paroxysmal exercise induced dystonia and migraine: a clinical and genetic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 68: 609–614.
60. *Naiya T., Biswas A., Neogi R. et al.* Clinical characterization and evaluation of DYT1 gene in Indian primary dystonia patients. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 114: 210–215.
61. *Norgren N., Mattson E., Forsgren L. et al.* A high-penetrance form of late-onset torsion dystonia maps to a novel locus (DYT21) on chromosome 2q14.3-q21.3. *Neurogenetics* 2011; 12: 137–143.
62. *Nygaard T.G., Raymond D., Chen C. et al.* Localization of a gene for myoclonus-dystonia to chromosome 7q21-q31. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 794–798.
63. *Nygaard T.G., Takahashi H., Heiman G.A. et al.* Long-term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family with dopa-responsive dystonia. *Ann. Neurol.* 1992; 32: 603–608.
64. *Nygaard T.G., Waran S.P., Levine R.A. et al.* Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr. Neurol.* 1994; 11: 236–240.
65. *Ozelius L.J., Bressman S.B.* THAP1: role in focal dystonia? *Neurology* 2010; 74: 192–193.
66. *Ozelius L.J., Lubarr N., Bressman S.B.* Milestones in dystonia. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1106–1126.
67. *Parker N.* Hereditary whispering dysphonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1985; 48: 218–224.
68. *Paudel R., Hardy J., Revesz T. et al.* Review: Genetics and neuropathology of primary pure dystonia. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2012; 38: 520–534.

69. *Petrucci S., Valente E.M.* Genetic issues in the diagnosis of dystonias. *Frontiers in Neurology*. doi:10.3389/fneur.2013.00034. [Epub ahead of print].
70. *Rainier S., Thomas D., Tokarz D. et al.* Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1025–1029.
71. *Roubergue A., Apartis E., Mesnage V. et al.* Dystonic tremor caused by mutation of the glucose transporter gene GLUT1. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34: 483–488.
72. *Schneider S.A., Paisan-Ruiz C., Garcia-Gorostiaga I. et al.* GLUT1 gene mutations cause sporadic paroxysmal exercise-induced dyskinesias. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1684–1688.
73. *Seibler P., Djarmati A., Langpap B. et al.* A heterozygous frameshift mutation in PRKRA (DYT16) associated with generalized dystonia in a German patient. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 380–381.
74. *Spacey S.D., Adams P.J., Lam P.C. et al.* Genetic heterogeneity in paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2006; 66: 1588–1590.
75. *Spacey S.D., Valente E.M., Wali G.M. et al.* Genetic and clinical heterogeneity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Evidence for a third EKD gene. *Mov. Disord.* 2002; 17: 717–725.
76. *Steeves T.D., Day L., Dykeman J. et al.* The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1789–1796.
77. *Steinberger D., Blau N., Goriunov D. et al.* Heterozygous mutation in 50-untranslated region of sepiapterin reductase gene (SPR) in a patient with dopa-responsive dystonia. *Neurogenetics* 2004; 5: 187–190.
78. *Steinberger D., Topka H., Fischer D. et al.* GCH1 mutation in a patient with adult-onset oromandibular dystonia. *Neurology* 1999; 52: 877–879.
79. *Suls A., Dedeken P., Goffin K. et al.* Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831–1844.
80. *Svetel M., Ozelius L.J., Buckley A. et al.* Rapid-onset dystonia-parkinsonism: case report. *J. Neurol.* 2010; 257: 472–474.
81. *Trender-Gerhard I., Sweeney M.G., Schwingenschuh P. et al.* Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 839–845.
82. *Valente E.M., Bentivoglio A.R., Cassetta E. et al.* Identification of a novel primary torsion dystonia locus (DYT13) on chromosome 1p36 in an Italian family with cranial-cervical or upper limb onset. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 95–96.
83. *Van Hove J.L., Steyaert J., Matthijs G. et al.* Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 18–23.
84. *Verbeek M.M., Steenbergen-Spanjers G.C., Willemsen M.A. et al.* Mutations in the cyclic adenosine monophosphate response element of the tyrosine hydroxylase gene. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 422–426.
85. *Waters C.H., Faust P.L., Powers J. et al.* Neuropathology of lubag (X-linked dystonia parkinsonism). *Mov. Disord.* 1993; 8: 387–390.
86. *Weber Y.G., Storch A., Wuttke T.V. et al.* GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2157–2168.
87. *Winter P., Kamm C., Biskup S. et al.* DYT7 gene locus for cervical dystonia on chromosome 18p is questionable. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1819–1821.
88. *Xiao J., Uitti R.J., Zhao Y. et al.* Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann. Neurol.* 2012; 71: 458–469.
89. *Xiromerisiou G., Houlden H., Scarneas N. et al.* THAP1 mutations and dystonia phenotypes: genotype phenotype correlations. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1290–1294.
90. *Zirn B., Grundmann K., Huppke P. et al.* Novel TOR1A mutation p.Arg288Gln in early-onset dystonia (DYT1). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 1327–1330.
91. *Zittel S., Moll C.K., Bruggemann N. et al.* 2010. Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families. *Mov. Disord.* 25: 2405–2412.
92. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG188>. National Institute for Health and Clinical Excellence. Deep brain stimulation for tremor and dystonia (excluding Parkinson's disease).
93. <http://www.bh4.org>

Genetics of hereditary forms of dystonia

M.Yu. Krasnov, S.L. Timerbaeva, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: dystonia, hereditary forms, genetics, phenotypes, diagnosis

Dystonia is one of the most common movement disorders with great medical, social and economic importance. Genetics plays significant role in the development of different, and mainly primary, forms of dystonia. At present the range of hereditary dystonic syndromes comprises more than twenty separate clinical-genetic variants, which characterizes dystonia as a highly het-

erogeneous nosologic group calling for differentiated approaches to diagnosis and treatment. Detailed analysis of the literature on hereditary forms of dystonia, including clinical picture, molecular genetic basis, phenotype–genotype correlations, and principles of DNA diagnostics and medical genetic counseling of affected families, is presented.

Контактный адрес: Краснов Максим Юрьевич – врач V неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-03, факс: (495) 490-22-10; e-mail: merritt.kraut@gmail.com;

Тимербаева С.Л. – зав. V неврол. отд.;

Иллариошкин С.Н. – зам. дир. по научной работе, рук. отдела исследований мозга.