

TABELA 10.3 Przyczyny genetyczne wtórnych dystonii w dzieciństwie

Autosomalne recesywne	Autosomalne dominujące	Mitochondrialne
<i>Ataxia teleangiectasia</i>	Ataksje mózdkowo-rdzeniowe (SCA)	Choroba Lebera
Choroba Wilsona	Choroba Huntingtona	MELAS
Gangliozydozy	DRPLA	MERRF
Homocystynuria	Dziedziczna spastyczna parapareza z dystonią	Zespół Leigha
Kwasica glutarowa, choroba Hartnupa	Dystonia i głuchota związane z chromosomem X	
Kwasica metylomaloniczna	Zespół Lescha-Nyhana, Pelizaeusa, Merzbachera, Retta	
Leukodystrofia metachromatyczna		
Młodzięcza choroba Parkinsona		
Niedobór AADC		
Niedobór witaminy E		
Niedobór TH		
Niedobór TPI		
Niemanna-Picka typu C		
PKAN (Hallervorden-Spatz)		
Tyrozynemia		

(30–40%) penetracją [33]. Badania genetyczne ustaliły, że delecja GAG w genie *TOR1A* (*DYT1*) w chromosomie 9q34 powoduje większość autosomalnie dominujących wczesnych, pierwotnych, uogólnionych dystonii występujących u aszkenazyjskich Żydów (90%) [34] i populacji nieżydowskiej (50–60%) [35]. W dystonii *DYT1* objawy zazwyczaj rozpoczynają się w końcu życia, a średni wiek pojawienia się choroby to 12,5 rok życia [36]. Podobna liczba ma początek w ramieniu (48%) i w końcu dolnej (49%), jednak ramię częściej zajęte jest jako pierwsze u Żydów aszkenazyjskich (60%), a kończyna dolna częściej zajęta jest jako pierwsza w populacji nieżydowskiej (60%) [37]. Umieszczenie szyjne lub kraniowe jest rzadkie. Objawy zazwyczaj pojawiają się po 5 roku życia, jednak przed 26 rokiem życia [7, 37]. Do uogólnienia objawów typowo dochodzi w ciągu 5 lat [36], mogą pozostać wielogniskowe (10%), odcinkowe (12%) lub jednoogniskowe (21%) [37]. Rozpoznanie ustala się na podstawie badań genetycznych w kierunku delecji GAG w *TOR1A*.

Genetyka i patofizjologia

Produktem genu *TOR1A* jest torsyna A. Torsyna A należy do rodziny ATP-az z różną aktywnością komórkową (AAA+) i wykazuje znaczą-

ną homologię z białkami wstrząsu termicznego. Torsyna A bierze udział w regulacji organizacji koperty jądrowej oraz przedziałów retikulum endoplazmatycznego z zachowaniem cytoszkieletu [38, 39], a także w przetwarzaniu białek podczas wydzielania [8]. Jediną poznaną mutacją w *DYT1* wywołującą chorobę jest delecja GAG, która powoduje utratę jednej pary kwasu glutamicznego w regionie końcowym C [35]. Inne rzadkie mutacje w *TOR1A* notowano u pojedynczych pacjentów z dystonią, nie ustalono jednak określonej przyczyny [40, 41].

Przyczyny niepełnego przenikania nie są znane, zidentyfikowano jednak mutację modyfikującą chorobę. Polimorfizm w pojedynczym nukleotydzie jest obecny w sekwencji kodującej pozostałe 216 aminokwasów w torsynie A. W 88% populacji tym aminokwasem jest kwas asparanowy (D), jednak w 12% populacji jest to histydyna (H). Występowanie allelu 216H jest częstsze u nosicieli delecji GAG, u których nie ma objawów dystonii, a zmniejszona u nosicieli delecji GAG, u których występują objawy dystonii w porównaniu z grupą kontrolną [42, 43]. Co ciekawe, ochronne działanie polimorfizmu D216H występuje jedynie w allelach bez delecji GAG (trans allele). Chociaż ochronny polimorfizm