

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-413-420

ДИСТОНИЯ DYT6 С ТАРДИВНОЙ ХОРЕЕЙ И ОТЛИЧНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ЛЕЧЕНИЯ ГЛУБОКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ МОЗГА В ОБЛАСТИ МЕДИАЛЬНОЙ ЧАСТИ БЛЕДНОГО ШАРА

Ж. МЫРЗАЕВ¹, Ч. ШАШКИН^{1,2}, Д. БАГАУТДИНОВ¹, Г. ХОУЛДЕН³, Р. КАЙЫРЖАНОВ³¹ Клиника Шашкина, Алматы, Республика Казахстан² Кафедра неврологии и нейрохирургии, Международный институт постдипломного образования, Алматы, Республика Казахстан³ Отдел нейромышечных расстройств, Институт неврологии, Университетский Колледж Лондона, Лондон, Великобритания

Дистония DYT6 или DYT-THAP1 – аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся двигательными расстройствами и характеризующееся ранним поражением кранио-лицевых мышц с вторичной генерализацией. DYT6 вызывается гетерозиготными вариантами гена белка THAP1. В настоящее время зарегистрировано более 90 различных патогенных (миссенс- и трункированных) вариантов THAP1: в основном у европейцев, а также жителей Китая и Бразилии. Однако случаев генетически подтвержденной дистонии DYT6 в странах Центральной Азии до сих пор не было описано. В данной работе представлен первый случай генетически подтвержденной дистонии DYT6 в Центральной Азии. У пробанда имела место фокальная дистония с началом в подростковом возрасте и с вторичной генерализацией с вызванной тригексифенидилом персистирующей хореей и устойчивым результатом лечения глубокой стимуляцией мозга (DBS) в области медиальной части бледного шара (GPI). Окончательный диагноз был поставлен через 39 лет от начала заболевания, из-за которого пациентка почти четыре десятилетия являлась инвалидом. В данной статье подчеркивается острая потребность в специалистах по двигательным расстройствам в Центральной Азии, а также в доступности бесплатного генетического тестирования и нейрохирургического лечения с применением DBS.

Ключевые слова: дистония, генетика, двигательные расстройства, DBS, DYT6.

Для цитирования: Мырзаев Ж, Шашкин Ч, Багаутдинов Д, Хоулден Г, Кайыржанов Р. Дистония DYT6 с тардивной хореей и отличным результатом лечения глубокой стимуляцией мозга в области медиальной части бледного шара. *Вестник Авиценны*. 2022;24(3):413-20. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-413-420>

DYT-6 DYSTONIA WITH DRUG INDUCED CHOREA AND AN EXCELLENT RESPONSE TO GPI DEEP BRAIN STIMULATION

ZH. MYRZAYEV¹, CH. SHASHKIN^{1,2}, D. BAGAUTDINOV¹, H. HOULDEN³, R. KAIYRZHANOV³¹ Shashkin Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan² International Institute of Postgraduate Education, Department of neurology and neurosurgery, Almaty, Republic of Kazakhstan³ Department of Neuromuscular Disorders, Institute of Neurology, UCL, London, United Kingdom

Dystonia-6 (DYT-THAP1, DYT6) is an autosomal dominant movement disorder characterized by early involvement of craniofacial muscles with secondary generalization. DYT6 is caused by heterozygous variants in the THAP domain-containing protein 1 (THAP1) gene. Currently, more than 90 different pathogenic missense and truncating THAP1 variants have been reported – mainly in people from Europe but also from China and Brazil. However, no cases of genetically confirmed DYT6 have been described in Central Asian countries. Here the first case of genetically confirmed DYT6-dystonia from Central Asia is described. The proband had adolescent-onset focal dystonia with secondary generalization, trihexyphenidyl induced persistent chorea and robust and sustained response to globus pallidus internus deep brain stimulation. Her definitive diagnosis has been made 39 years after the onset of the disease keeping her for almost 4 decades disabled. This paper highlights the urgent need for movement disorders specialists in Central Asia as well as access to free genetic testing and deep brain stimulation surgery.

Keywords: Dystonia, genetics, movement disorders, DBS, DYT6.

For citation: Myrzaev Zh, Shashkin Ch, Bagautdinov D, Houlden H, Kaiyrzhanov R. Distoniya DYT6 s tardivnoy khoreey i otlichnym rezul'tatom lecheniya glubokoy stimulyatsiey mozga v oblasti medial'noy chasti blednogo shara [DYT-6 dystonia with drug induced chorea and an excellent response to GPI deep brain stimulation]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(3):413-20. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-413-420>

ВВЕДЕНИЕ

Дистония DYT6 (DYT-THAP1) – аутосомно-доминантное двигательное расстройство, характеризующееся ранним поражением кранио-лицевых мышц с вторичной генерализацией. Хотя у данного заболевания и наблюдается некоторое фенотипическое совпадение с дистонией DYT-TOR1A, начинается DYT6 проявляться обычно позже (в среднем в возрасте 19 лет; в диапазоне от 5 до 38 лет), и краниальная дистония при ней более выражена, преимущественно вовлекая мышцы языка, гортани и лица, когда дисфония является преобладающим признаком. DYT6 вызывает

INTRODUCTION

Dystonia-6 (DYT-THAP1, DYT6) is an autosomal dominant movement disorder characterized by early involvement of craniofacial muscles with secondary generalization. Although some phenotypic overlap with DYT-TOR1A dystonia is observed, the onset of DYT6 is typically later (mean 19 years; range 5-38 years) and cranial dystonia is more prominent especially in muscles of the tongue, larynx, and face, with dysphonia being a predominant feature. DYT6 is caused by heterozygous variants in THAP

ся гетерозиготными вариантами гена, содержащего домен THAP1, кодирующего белок THAP1, который, как считается, участвует в пролиферации эндотелиальных клеток и проапоптотических процессах и действует как фактор транскрипции [1]. В настоящее время зарегистрировано более 90 различных патогенных миссенс- и трюнкированных вариантов THAP1, в основном у европейцев, а также жителей Китая и Бразилии. Пенетрантность данного гена составляет 50% [2].

В данной работе описан первый случай генетически подтвержденной дистонии DYT6 в Центральной Азии. У пробанда в подростковом возрасте проявилась фокальная дистония с вторичной генерализацией и вызванной тригексифенидилом персистирующей хореей и устойчивым результатом лечения DBS GPI.

МЕТОДЫ

Одобрение Институциональным экспертным советом (IRB)

Это исследование было одобрено местным институциональным экспертным советом (IRB)/этическим экспертным советом; от больного до проведения генетического тестирования было получено письменное информированное согласие. Клинические данные были получены путём изучения медицинской документации и клинического обследования. Получено письменное согласие на публикацию фото- и видеоматериалов.

Генетическое тестирование

Геномную ДНК выделяли из образцов периферической крови в соответствии со стандартными процедурами фенол-хлороформной экстракции. Полноэкзомное секвенирование (WES) у пробанда выполняли в соответствии с описанным протоколом [3] (MacroGen, South Korea). Вкратце, обогащение мишени проводили с помощью 2 мкг геномной ДНК с использованием набора SureSelectXT Human All Exon Kit версии 6 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) для подготовки библиотек WES со штрих-кодом. Библиотеки секвенировали на платформе HiSeqX (Illumina, San Diego, CA, USA) с 50-кратным охватом. Оценку качества секвенирования проводили с помощью программного обеспечения FastQC (<http://www.bioinformatics.bbsrc.ac.uk/projects/fastqc>).

Стратегия биоинформатической фильтрации включала скрининг только экзонных и донорно-акцепторных вариантов сплайсинга. В соответствии с родословной и фенотипом приоритет отдавался редким вариантам (<0,01% в общедоступных базах данных, включая проект 1000 Genomes, NHLBI Exome Variant Server, Complete Genomics 69 и Exome Aggregation Consortium [ExAC v0.2]), которые соответствовали рецессивной (гомозиготной или компаунд-гетерозиготной) или de novo модели и/или вариантам генов, у которых продемонстрирована связь с проявлениями спастичности, задержки развития, умственной отсталости и других неврологических расстройств.

Методы DBS

Для планирования мишеней больным предварительно под общей анестезией выполнялась 1,5Т магнитно-резонансная томография (МРТ). В день операции под местной анестезией на голову пациента устанавливали стереотаксическую систему Elekta G-frame (Elekta, Sweden). Обычное компьютерное томографическое (КТ) сканирование (с киловольтажным пиком kVp=110В, толщиной среза 1 мм) проводилось под общей анестезией с использованием КТ-детектора. Изображения DICOM собирались в системе планирования Framelink (Medtronic, USA). Использова-

domain-containing protein 1 (THAP1) gene which is considered to be involved in endothelial cell proliferation and proapoptotic processes and assumed to act as a transcription factor [1]. Currently, more than 90 different pathogenic missense and truncating THAP1 variants have been reported – mainly in people from Europe but also from China and Brazil. The disease penetrance is estimated at 50% [2].

Here the first case of genetically confirmed DYT6-dystonia from Central Asia is described. The proband had adolescent-onset focal dystonia with secondary generalization, trihexyphenidyl induced persistent chorea and robust and sustained response to globus pallidus internus (GPI) deep brain stimulation (DBS).

METHODS

Institutional review board (IRB) approval

This study was approved by local institutional IRB/ethical review boards and written informed consent was obtained before genetic testing from the patient involved. Clinical details were obtained through medical file records review and clinical examination. Written consent has been given for the publication of photo and video materials.

Genetic testing

Genomic DNA was extracted from leukocyte samples according to standard procedures of phenol-chloroform extraction. Whole exome sequencing (WES) on proband was performed as described elsewhere [3] in MacroGen, Korea. Concisely, target enrichment was performed with 2 µg genomic DNA using the SureSelectXT Human All Exon Kit version 6 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) to generate barcoded whole-exome sequencing libraries. Libraries were sequenced on the HiSeqX platform (Illumina, San Diego, CA, USA) with 50× coverage. Quality assessment of the sequence reads was performed by generating quality control (QC) statistics with FastQC (<http://www.bioinformatics.bbsrc.ac.uk/projects/fastqc>).

The bioinformatics filtering strategy included screening for only exonic and donor/acceptor splicing variants. Priority was given to rare variants (<0.01% in public databases, including 1,000 Genomes project, NHLBI Exome Variant Server, Complete Genomics 69, and Exome Aggregation Consortium [ExAC v0.2]) that were compatible with a recessive (homozygous or compound heterozygous) or a de novo mode of inheritance and/or variants in genes previously linked to developmental delay, spasticity, intellectual disability, and other neurogenetic conditions in accordance with the pedigree and phenotype.

Methods for DBS

1,5 Tesla Magnetic resonance imaging (MRI) for targets planning was performed previously under general anesthesia. On the day of surgery, the Elekta G-frame stereotactic system (Elekta, Sweden) was mounted to the patient's head under local anesthesia. A typical computerised tomography (CT) scanning (kVp=110V, slide thickness 1 mm) was performed under general anesthesia as well as using a CT detector. The DICOM images were collected at the planning station Framelink (Medtronic, USA). The standard formula for GPI targeting both sides was used. After calculating X, Y, and Z coordinates the patient was delivered to operating theater [4].

лась стандартная формула для GPI с двухсторонним охватом. После расчёта координат X, Y и Z пациент был доставлен в операционную [4].

Имплантация электрода проводилась под местной анестезией с использованием пропофола. DBS-электроды Scene Ray (Scene Ray, China) имплантировали в мишени, проверяя их рентгенологически и проводя тест-стимулирование вплоть до появления побочных эффектов. Со стороны зрительного нерва и внутренней капсулы побочных эффектов не было. После имплантации электродов стереотаксическая система была демонтирована, и в тот же день была проведена установка имплантируемых генераторов импульсов (IPG). С левой стороны груди устанавливался неперезаряжаемый IPG (Aaxon, Scene Ray, China). Общая продолжительность госпитализации составила 6 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

История болезни

Пробанд – 52-летняя женщина, рождённая от родителей казахского происхождения, не являющихся кровными родственниками. Раннее развитие протекало у пациентки без особенностей. Возможно, что у её отца были недиагностированные двигательные расстройства. В возрасте 13 лет у неё проявился писчий спазм, а два года спустя у нее развилась лицевая дистония, был поставлен диагноз хореи Сиденгама, лечение которой не принесло улучшения. Лицевая дистония постепенно исчезла через 1,5 месяца от начала заболевания, но сохранялся писчий спазм. Больная наблюдалась у невролога и ревматолога, значительного прогрессирования заболевания не было. Слабость верхних конечностей появилась в возрасте 27 лет сразу после первых родов, она мешала ей работать музыкантом, то нарастая, то стихая. В 36 лет повторились эпизоды слабости после второй беременности и родов. К сожалению у пациентки не сохранилась медицинская документация за этот период. Она могла работать, обслуживать себя и печатать на клавиатуре. Тяжёлое прогрессирование началось в возрасте 40 лет на фоне эмоционального стресса, когда произвольные движения распространились на цервикальные и туловищные мышцы. Ей был поставлен диагноз торсионной дистонии, и было начато лекарственное лечение клоназепамом и тригексифенидилом 2 мг 3 раза в день. Тригексифенидил спровоцировал генерализованные хореоформные движения, но пациентка продолжала принимать данный препарат, так как врачи не смогли диагностировать у неё начавшуюся тардивную дискинезию. Ей была произведена инъекция ботулотоксина со средним эффектом. После нескольких падений с травмами конечностей в 44 года она начала пользоваться инвалидной коляской. Из-за травм и персистирующих гиперкинетических движений она месяцами не выходила на улицу. Гиперкинезы мешали пациентке обслуживать себя, делали её позу нестабильной, она не могла пить без соломинки и пользоваться столовыми приборами. В 52 года больная впервые обратилась в нашу клинику с жалобами на произвольные движения мышц всего тела, умеренное нарушение речи. При осмотре у неё были обнаружены хорео-дистонические гиперкинезы с вовлечением туловища (наиболее выраженные в шейном отделе), оромандибулярная дистония и гиперкинезы проксимальных отделов конечностей, а также умеренное нарушение речи. При неврологическом осмотре выявлены хорео-дистонические гиперкинезы туловища, конечностей, мышц лица, запрокидывание головы назад, дизартрия с небольшой заторможенностью (рис. 1). Нервно-психиатрические, пирамидные, мозжечковые и чувствительные нарушения отсутствовали.

The lead implantation was performed under awake anesthesia using propofol. DBS-leads Scene Ray (Scene Ray, China) were implanted to targets checking by X-ray and test stimulating up to side effects. No side effects from the optic nerve and internal capsule. The stereotactic system was demounted after lead implantation and internal pulse generator (IPG) implantation was performed the same day. Unrechargeable IPG (Aaxon, Scene Ray, China) into the left chest was put. The total hospitalization duration was 6 days.

RESULTS

Case report

The proband is a 52-year-old female born to non-consanguineous parents of Kazakh origin. Her early development was unremarkable. Her father allegedly had some undiagnosed movement disorders. She manifested with writer's cramp at the age of 13 years old and two years later she developed facial dyskinesia which was treated as Sydenham chorea with no improvement. Facial dyskinesia gradually subsided in 1,5 months after the onset, but the writer's cramp persisted. She was on observation by a neurologist and rheumatologist with no remarkable progression. Upper limb weakness started at the age of 27 years immediately after her first childbirth. Weakness interfered with her ability to work as a musician. The course of upper limb weakness was waxing and waning. At the age of 36 episodes of weakness repeated after 2nd pregnancy and childbirth. Unfortunately, the patient does not have any medical records for this period. She was able to work, self-service, and type on the keyboard. Severe progression was at age 40 due to emotional stress when involuntary movements involved neck and trunk muscles. Her condition was diagnosed as torsion dystonia, and pharmacological treatment with clonazepam and trihexyphenidyl 2 mg three times a day was started. Trihexyphenidyl precipitated generalized choreoform movements but the patient continued taking this medication because this tardive dyskinesia was not picked up by her doctors. She received a botulinum toxin injection with moderate effects. After falling a few times with limbs trauma at age 44 she started using a wheelchair. After traumas and persistent hyperkinetic movements, she stopped going outside for months. Hyperkinesia impacted self-service, the patient was unstable, couldn't drink without a straw, unable to use dining accessories. At age 52 patient was examined first time in our clinic with complaints of involuntary movements in the whole body, and moderate speech problems. On examination, she presented chorea-dystonic hyperkinesia involving the trunk (worse in the cervical part), oromandibular region, and proximal parts of limbs, and moderate speech problems. Neurological examination showed choreo-dystonic involuntary movements of trunk, limbs, face muscles, tilting the head back, and dysarthria with slight slowness (Fig. 1). Neuropsychiatric, pyramidal, cerebellar and sensory impairments were absent. Brain MRI, blood tests including full blood count, electrolytes, and testing for Wilson's disease were normal. Genetic testing for Huntington's disease was negative. With the clinical diagnosis of isolated dystonia, she was referred for whole-exome sequencing.

WES was performed on the proband when she was 52 years old. Parents were not available for testing. WES identified a heterozygous missense variant in THAP1 (NM_018105.3) c.52A>C,

ли. МРТ головного мозга, анализы крови, включая общий анализ крови, анализ на электролиты и болезнь Вильсона, были в пределах нормы. Генетический тест на болезнь Гентингтона был отрицательным. С клиническим диагнозом изолированной дистонии она была направлена на WES.

Генетические результаты

В возрасте 52 лет пробанду было выполнено WES. Родители не были доступны для тестирования. С помощью WES был идентифицирован гетерозиготный миссенс-вариант THAP1 (NM_018105.3) с.52A>C, p.(Lys18Gln). Этот вариант отсутствует в ряде общедоступных генетических баз данных, включая gnomAD, Ensemble, Iranome, GME, TOPMed и внутреннюю базу данных Queen Square Genomics, содержащую 23 000 экзотов. SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) и PolyPhen прогнозируют этот вариант как патогенный и доброкачественный соответственно, но оценка CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) составляет 25,3, а оценка GERP (Genomic Evolutionary Rate Profiling) – 5,35. Этот вариант находится в горячей точке длиной 17 аминокислот, которая имеет 13 миссенс вариантов (без сдвига рамки считывания): 9 патогенных, 3 неопределённых и 1 доброкачественный, что квалифицируется как плотная горячая точка. Согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики [5], этот вариант классифицируется как вероятно патогенный на основании критериев PM1, PM2 и PP2. Секвенирование по Сэнгеру подтвердило наличие описанного варианта у пробанда. Других вариантов клинических вариантов при фильтрации данных WES обнаружено не было.

Результаты DBS и послеоперационное наблюдение

После получения молекулярного диагноза больной было рекомендовано постепенно прекратить приём тригексифенидила, ей была показана операция DBS. Пациентка отказалась прекратить приём тригексифенидила. В возрасте 55 лет мы имплантировали пациентке Scene Ray, Axon ND. Предоперационная оценка дистонии по шкале UDRS (11, 12, 13) показала 76 баллов. Через 3 недели был запущен нейростимулятор с параметрами: правая сторона – 3,00 В, ширина импульса 60 мкс, частота 130 Гц; левая

p.(Lys18Gln). This variant is absent in a number of publicly available genetic databases including gnomAD, Ensemble, Iranome, GME, TOPMed, and Queen Square Genomics in-house database of 23 000 exomes. The variant is predicted deleterious and benign by Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT) and Polyphen but Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) score is 25.3 and Genomic Evolutionary Rate Profiling (GERP) score is 5.35. This variant resides on the hot-spot of length 17 amino acids which has 13 missense/in-frame variants (9 pathogenic variants, 3 uncertain variants, and 1 benign variant), which qualifies as a dense hot-spot. According to the recommendations of the American College of Medical Genetics [5], this variant is classified as likely pathogenic based on criteria: PM1, PM2, and PP2. Sanger sequencing confirmed the variant in the proband. No other variants of clinical variants were found in filtering WES data.

DBS results and post-surgery follow-up

Upon receiving her molecular diagnosis, she was recommended to gradually stop taking Trihexyphenidyl and DBS surgery was indicated. The patient refused to stop Trihexyphenidyl. Scene Ray, Axon ND were implanted to the patient at the age of 55. Preoperative evaluation of dystonia by Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) scale (11, 12, 13) showed 76 points. After 3 weeks the neurostimulator was turned on, parameters were: Right side: 3.00 V, PW 60 μ s, 130 Hz; Left side: 3.00 V, PW 60 μ s, 130 Hz. Control UDRS scale score became 4 points (95% points decreased). After surgery, her dystonic movements subsided. After surgery, she was convinced to stop Trihexyphenidyl and after the complete waning of Trihexyphenidyl, her choreoform movements subsided in 2 days. This case supports other reports of efficiency DBS for patients with DYT-6 dystonia, and the great importance of genetic tests for making an accurate diagnosis (Fig. 2).

DISCUSSION

Dystonia is a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often re-



Рис. 1 До операции: имеют место признаки генерализованной дистонии

Fig. 1 Before surgery: Shows generalized dystonia



Рис. 2 После операции: отсутствие дистонии и нормальная походка

сторона: 3,00 В, ширина импульса 60 мкс, частота 130 Гц. Контрольная оценка по шкале UDRS составила 4 балла (снижение на 95%). После операции непроизвольные движения ослабли. После операции её удалось убедить прекратить приём тригексифенидила, и после полного прекращения приёма препарата её хореоформные движения прекратились через 2 дня (рис. 2). Данный случай подтверждает другие сообщения об эффективности DBS для пациентов с DYT6 и о большой важности генетических тестов для постановки точного диагноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дистония – двигательное расстройство, характеризующееся постоянными или прерывистыми мышечными сокращениями, вызывающими аномальные, часто повторяющиеся движения и/или позы. При дистонии возникают характерные «скручивающие» движения, которые могут сопровождаться тремором. Дистония часто инициируется или усугубляется произвольными действиями и связана с избыточной активацией мускулатуры. Большинство форм дистонии изначально имеет тенденцию к прогрессированию [6]. Дистония классифицируется по двум направлениям: клинические характеристики, включая возраст начала заболевания, распределение проявлений дистонии по телу, временной паттерн и сопутствующие признаки (дополнительные двигательные нарушения или неврологические симптомы), и этиология, которая включает болезни нервной системы и наследственность [7].

Наследственные дистонии клинически и генетически гетерогенны. На сегодняшний день известно 20 различных генетических форм наследственных дистоний (от DYT1 до DYT21; при этом DYT14 = DYT5) [8]. DYT6 аналогична другим дистониям (DYT1, DYT24, DYT25, DYT28), относится к изолированным дистониям, клинически представленным только дистонией и характеризующимся отсутствием нейродегенерации [6]. Случай, описанный нами, демонстрирует типичные черты дистонии DYT6, в частности: начало заболевания в подростковом возрасте, некоторое начальное прогрессирование с достижением плато клинических проявлений и более позднюю вторичную генерализацию. Дистония в описываемом случае преимущественно затрагивала голову, лицо и шею, а также верхние конечностей и туловище. Интере-

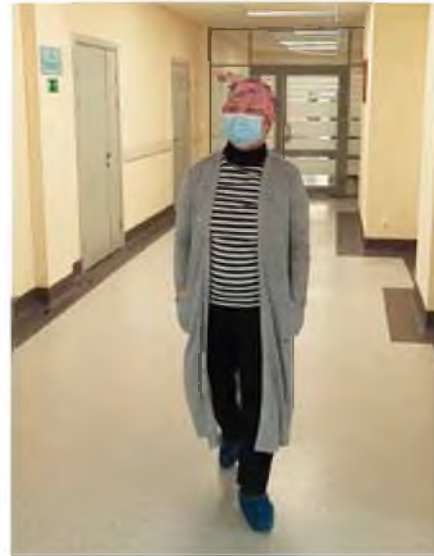


Fig. 2 After surgery: No dystonia and normal gait

petitive movements and/or postures. Dystonic movements are classically patterned and twisting and may be associated with tremors. Dystonia is often initiated or worsened by voluntary action and is associated with overflow muscle activation. Most of the dystonia forms tend to deteriorate initially [6]. Dystonia is classified along two axes: clinical characteristics, including age at onset, body distribution, temporal pattern and associated features (additional movement disorders or neurological features), and etiology, which includes nervous system pathology and inheritance [7].

Hereditary dystonias are clinically and genetically heterogeneous. To date, 20 different genetical forms of hereditary dystonia are known (DYT1 to DYT21; with DYT14 = DYT5) [8]. DYT6 dystonia is similar to some other types of DYT dystonias (DYT1, DYT24, DYT25, DYT28) belong to isolated dystonias clinically presenting with dystonia only and characterized by the absence of neurodegeneration [6]. The case described in our report presented typical features of DYT6 dystonia, particularly adolescent disease onset, some initial progression with a plateau in the clinical course, and later secondary generalization. Dystonia in the present case predominantly involved head, face, and neck as well as upper limbs and trunk. Interestingly, additional persistent generalized chorea in her clinical presentation posed some diagnostic challenges on the clinical grounds prior to the molecular diagnosis. The careful review of the patient's regular medications helped determine drug-induced (tardive) chorea caused by trihexyphenidyl. Drug-induced dyskinesia is well reported for L-dopa or neuroleptic medicines. Trihexyphenidyl has been reported as a cause of dyskinesia, but usually in patients with Parkinson's disease. Antelmi E et al (2015) report case of DYT-6 dystonia patient with late-onset and long-term used trihexyphenidyl (10 mg per day) which lead to persistent chorea at age 68 years [9].

Available literature shows a variable response to DBS in DYT-6 dystonia. Most of the studies showed a good response to DBS GPI in DYT-6 [10, 11]. The efficiency varies between 16-95%. Danielsson A et al (2019) reported 14 cases with 58% median improvement of DBS GPI during a median follow-up for about 5 years, but only 30% of them had a decrease in oro-laryngeal

сен тот факт, что дополнительно развившиеся клинические проявления персистирующей генерализованной хорее у пациентки создали некоторые трудности в диагностике на основании клинической картины до выяснения молекулярного диагноза. Тщательный анализ лекарственных препаратов, регулярно принимаемых пациенткой, помог выявить у неё медикаментозную (тардивную) хореею, вызванную тригексифенидилом. Хорошо известна тардивная дискинезия, вызываемая леводопой или нейролептиками. Сообщалось, что тригексифенидил может вызывать дискинезию, но обычно это происходит у пациентов с болезнью Паркинсона. Antelmi E et al (2015) описан случай позднего развития DYT6 у пациента после длительного применения тригексифенидила (10 мг в день), что привело к стойкой хорее в возрасте 68 лет [9].

В доступной литературе продемонстрирована вариабельность реакции DYT6 на DBS. Большинство исследований показало хороший результат DBS GPi у больных DYT6 [10, 11]. Эффективность варьирует в пределах от 16% до 95%. Danielsson A et al (2019) описано 14 случаев с 58% медианным улучшением DBS GPi во время медианного 5-летнего наблюдения, но только 30% из них показали уменьшение оро-ларингеальной дистонии [12]. Jech R et al (2011) представили описание двух пар сиблингов с началом DYT6 и писчего спазма в одинаковом возрасте (8 и 14 лет) с отличным результатом от применения DBS GPi [13]. Возраст, в котором была произведена операция, и скорость прогрессирования в описанных случаях отличались от представленных в настоящей работе, что может быть объяснено генетической вариацией мутации THAP1 [8].

Некоторые исследования показали менее предсказуемый и менее эффективный результат DBS GPi при DYT6, чем при DYT1 [10]. В нескольких случаях сообщается о хороших результатах DBS у пациентов при перемещении электрода на вентральное латеральное ядро таламуса (Vla) [14-16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это первое сообщение о генетически подтвержденном случае DYT6 в Центральной Азии. Окончательный диагноз нашей пациентке был поставлен через 39 лет после начала заболевания, обрѣкшего её на почти 4 десятилетия инвалидности. Это исследование показывает, что без специальных знаний о двигательных расстройствах бывает сложно поставить клинический диагноз дистонии DYT в Центральной Азии, и, кроме того, из-за отсутствия доступа к генетическому тестированию многие случаи дистонии DYT в Центральной Азии могут оставаться недиагностированными и без эффективного лечения, такого как DBS. При ошибочной диагностике эти дистонии могут привести к значительной инвалидности; поэтому крайне важно подготовить больше специалистов по двигательным расстройствам в странах Центральной Азии, получить доступ к бесплатному диагностическому или научному генетическому тестированию и создать больше медицинских центров, которые могли бы проводить DBS.

dystonia symptoms [12]. Jech R et al (2011) reported 2 siblings with the same age (8 and 14 years) of onset of DYT-6 and writer's cramp onset with an excellent response for DBS GPi [13]. The age of surgery and speed of progression in those cases differed from the case in our report, which could be explained by genetic variation of THAP1 mutations [8]. Some reports demonstrated less predictable and less effective DBS GPi than DYT-1 [10]. Few cases report good DBS results in patients with relocated lead to Ventral lateral nucleus (VLa) after non-effective DBS GPi stimulation [14-16].

CONCLUSION

This is the first report of genetically confirmed DYT6 in Central Asia. A definitive diagnosis for our patient has been made 39 years after the onset of the disease keeping her for almost 4 decades disabled. This study suggests that with no specialist knowledge in movement disorders it might be challenging to make a clinical diagnosis of DYT dystonias in Central Asia and in addition with the lack of access to genetic testing many cases of DYT dystonias in Central Asia could remain undiagnosed and devoid of effective treatment as DBS. With inadequate diagnosis these dystonias could lead to significant disability; therefore, it is crucial to train more movement disorders specialists in Central Asian countries, gain access to free diagnostic or research genetic testing, and have more centers that could perform DBS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaiser FJ, Osmanovic A, Rakovic A, Erogullari A, Uflacker N, Braunholz D, et al. The dystonia gene DYT1 is repressed by the transcription factor THAP1 (DYT6). *Ann Neurol*. 2010;68:554-9.
2. Blanchard A, Roubertie A, Simonetta-Moreau M, Ea V, Coquart C, Frederic MY, et al. Singular DYT6 phenotypes in association with new THAP1 frameshift mutations. *Mov Disord*. 2011;26:1775-7.

REFERENCES

3. Mencacci NE, Kamsteeg EJ, Nakashima K, R'Bibo L, Lynch DS, Balint B, et al. De novo mutations in PDE10A cause childhood-onset chorea with bilateral striatal lesions. *Am J Hum Genet*. 2016;98:763-71.
4. Tolleson C, Pallavaram S, Li C, Fang J, Phibbs F, Konrad P, et al. The optimal pallidal target in deep brain stimulation for dystonia: A study using a functional atlas based on non-linear image registration. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(1):17-24.

5. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
6. Klein C, Lohmann K, Marras C, Münchau A. Hereditary Dystonia Overview. 2003 Oct 28 [updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
7. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863-73.
8. Blanchard A, Ea V, Roubertie A, Martin M, Coquart C, Claustres M, et al. DYT6 dystonia: Review of the literature and creation of the UMD Locus-Specific Database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. *Hum Mutat*. 2011;32(11):1213-24.
9. Antelmi E, Erro R, Pisani A, Mencacci N, Bhatia KP. Persistent chorea in DYT6, due to anticholinergic therapy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(10):1282-3.
10. Stephen T, Raj KK. Pallidal deep brain stimulation for monogenic dystonia: The effect of gene on outcome. *Frontiers in Neurology*. 2021;11:183.
11. Alterman RL, Filippidis AS. Genetic subtypes and deep brain stimulation in dystonia. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2018;5(4):357-60.
12. Danielsson A, Carecchio M, Gif L, Koy A, Lin JP, Solders G, et al. Pallidal deep brain stimulation in DYT6 dystonia: Clinical outcome and predictive factors for motor improvement. *J Clin Med*. 2019;8(12):2163.
13. Jech R, Bareš M, Křepelová A, Urgošik D, Havránková P, Růžicka E. DYT6 – a novel THAP1 mutation with excellent effect on pallidal DBS. *Mov Disord*. 2011;26(5):924-5.
14. Mure H, Morigaki R, Koizumi H, Okita S, Kawarai T, Miyamoto R, et al. Deep brain stimulation of the thalamic ventral lateral anterior nucleus for DYT6 dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92(6):393-6.
15. Panov F, Tagliati M, Ozelius LJ, Fuchs T, Gologorsky Y, Cheung T, et al. Pallidal deep brain stimulation for DYT6 dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):182-7.
16. Oterdoom DLM, van Egmond ME, Ascencio LC, van Dijk JMC, Saryyeva A, Beudel M, et al. Reversal of status dystonicus after relocation of pallidal electrodes in DYT6 generalized dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2018;8:530.

БЕБ-РЕСУРСЫ / WEB RESOURCES

1. gnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org/>
2. Ensemble, <https://www.ensembl.org/index.html>
3. Uniprot, <https://www.uniprot.org/>
4. GeneMatcher, <https://genematcher.org/>
5. OMIM, <https://www.omim.org/>
6. Iranome, <http://www.iranome.ir/>
7. Varnomen, <http://varnomen.hgvs.org/>
8. Varsome, <https://varsome.com/>
9. Database of Genome Variants, <http://dgv.tcag.ca/>
10. UKBB, <https://www.ukbiobank.ac.uk/>
11. GME Variome, <http://igm.ucsd.edu/gme/data-browser.php>
12. TOPMed, <https://bravo.sph.umich.edu/freeze8/hg38/gene/snv/EMC10>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мырзаев Жанибек, невролог, Клиника Шашкина
E-mail: myrzaevjanik@gmail.com

Шашкин Чингиз, кандидат медицинских наук, невролог, Клиника Шашкина; Международный институт постдипломного образования, кафедра неврологии и нейрохирургии
Scopus ID: 57209652428
ORCID ID: 0000-0002-8162-4864
E-mail: chingizshashkin@gmail.com

Багаутдинов Данияр, нейрохирург, Клиника Шашкина
E-mail: tiedgear@gmail.com

Хоулден Генри, профессор неврологии и нейрогенетики, Институт неврологии, Университетский Колледж Лондона
Scopus ID: 7003363686
ORCID ID: 0000-0002-2866-7777
E-mail: h.houlden@ucl.ac.uk

Кайыржанов Рауан, PhD докторант, Институт неврологии, Университетский Колледж Лондона
Scopus ID: 57204642274
ORCID ID: 0000-0003-1640-4010
E-mail: rauan.kaiyrzhanov.14@ucl.ac.uk

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Исследование частично финансировалось Wellcome Trust [WT093205MA, WT104033AIA и Synaptopathies Strategic Award, 165908]. Кроме того, исследование финансировалось Медицинским исследовательским советом (MRC) (MR/S01165X/1, MR/S005021/1, G0601943). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

AUTHOR INFORMATION

Zhanybek Myrzayev, BSc, Neurologist, Shashkin Clinic
E-mail: myrzaevjanik@gmail.com

Chingiz Shashkin, Candidate of Medical Sciences, Neurologist, Shashkin Clinic; Department of Neurology and Neurosurgery, International Institute of Postgraduate Education
Scopus ID: 57209652428
ORCID ID: 0000-0002-8162-4864
E-mail: chingizshashkin@gmail.com

Daniyar Bagautdinov, Neurosurgeon, Shashkin Clinic
E-mail: tiedgear@gmail.com

Henry Houlden, MD, PhD, Professor of Neurology and Neurogenetics, Institute of Neurology, University College London
Scopus ID: 7003363686
ORCID ID: 0000-0002-2866-7777
E-mail: h.houlden@ucl.ac.uk

Rauan Kaiyrzhanov, Master of Science, PhD Fellow, Institute of Neurology, University College London
Scopus ID: 57204642274
ORCID ID: 0000-0003-1640-4010
E-mail: rauan.kaiyrzhanov.14@ucl.ac.uk

Information about support in the form of grants, equipment, medications

This research was funded in part, by the Wellcome Trust [WT093205MA, WT104033AIA and the Synaptopathies Strategic Award, 165908]. This study was funded by the Medical research council (MRC) (MR/S01165X/1, MR/S005021/1, G0601943). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Конфликт интересов: отсутствует

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Rauan Kaiyrzhanov

Department of Neuromuscular Disorders, UCL Queen Square Institute of Neurology Queen Square, London, WC1N 3BG, United Kingdom

Tel.: +44 (0) 02034484069

E-mail: rauan.kaiyrzhanov.14@ucl.ac.uk

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Rauan Kaiyrzhanov

Department of Neuromuscular Disorders, UCL Queen Square Institute of Neurology Queen Square, London, WC1N 3BG, United Kingdom

Tel.: +44 (0) 02034484069

E-mail: rauan.kaiyrzhanov.14@ucl.ac.uk

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШЧ, ХГ, КР

Сбор материала: МЖ, ШЧ, БД

Анализ полученных данных: МЖ, ШЧ, БД, ХГ, КР

Подготовка текста: КР

Редактирование: ХГ

Общая ответственность: КР

Поступила

15.06.22

Принята в печать

29.09.22

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShCh, HH, KR

Data collection: MZh, ShCh, BD

Analysis and interpretation: MZh, ShCh, BD, HH, KR

Writing the article: KR

Critical revision of the article: HH

Overall responsibility: KR

Submitted

15.06.22

Accepted

29.09.22

Благодарности

Авторы благодарны пациентке за согласие на участие в исследовании. Авторы также благодарны Queen Square genomics в Институте неврологии Университетского колледжа Лондона при поддержке Национального института исследований в области здравоохранения Университетского колледжа Лондонского больничного биомедицинского исследовательского центра за поддержку в области биоинформатики

Acknowledgements

We thank the patient for consent to be part of the study. We are also grateful to Queen Square genomics at the Institute of Neurology University College London, supported by the National Institute for Health Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre, for the bioinformatics support