

Discinesias paroxísticas

Paroxysmal dystonia

Catalina Cerquera Cleves (1)

RESUMEN

Existen enfermedades y condiciones que se presentan con movimientos involuntarios hipercinéticos de aparición súbita y remisión espontánea (episódicas). Dichas condiciones generan dificultades diagnósticas ya que por su carácter intermitente, en ocasiones no pueden ser evaluadas por el clínico.

PALABRAS CLAVE: distonía, diagnóstico diferencial, distonía paroxística nocturna (DeCS).

SUMMARY

During the last years, several drugs has been tried to try to diminish the impact of this condition and improve quality of life the people who suffer from dystonia. Oral therapy alone or in combination generates only partial symptom relief and most of the cases end up requiring other more invasive therapies.

KEY WORDS: Dystonia, anticholinergics, baclofen (MeSH).

Las discinesias paroxísticas comprenden un grupo relativamente infrecuente de movimientos involuntarios hipercinéticos cuya fenomenología puede incluir distonía, corea, atetosis, balismo o una combinación de estos. Se caracterizan principalmente por ser episódicos y con una duración variable, que puede ser de segundos, minutos, o incluso alcanzar algunas horas (1). Posterior a cada evento, la sintomatología se resuelve completamente y los pacientes no presentan ninguna clase de alteración a la exploración neurológica. Las discinesias paroxísticas fueron descritas desde el siglo XIX por Gowers (2), sin embargo, durante mucho tiempo existió confusión acerca de su diferenciación con algunas formas específicas de epilepsia debido a su carácter recurrente, posible precipitación con la hiperventilación y una dramática respuesta a fármacos antiepilépticos. En 1940 se introdujo por primera vez el término coreoatetosis distónica paroxística (3), y en las últimas décadas los términos distonía paroxística, coreoatetosis paroxística, coreoatetosis distónica paroxística y discinesia paroxística han sido utilizados indistintamente para referirse a la misma patología (4, 5).

Clasificación

La clasificación de las discinesias paroxísticas se basa principalmente en los factores precipitantes de los episodios, dividiéndolas en tres grandes subgrupos: discinesias paroxísticas cinesigénicas, discinesias paroxísticas no cinesigénicas, y discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio (4) (tabla 1). Cada categoría a su vez puede subdividirse según la causa en idiopática (familiar y esporádica), o secundaria (menos frecuente) debida a una etiología específica, que incluye causas vasculares, traumáticas, desmielinizantes, infecciosas, etc. (6).

Nomenclatura

Recientemente, la Sociedad Internacional de Parkinson y Movimientos Anormales por medio de su grupo de trabajo para la nomenclatura de los movimientos anormales de origen genético asignó el prefijo PxMD (de su nombre en inglés *Paroxysmal Movement disorders*) para denominar a los trastornos del movimientos de carácter paroxístico, que incluyen a las discinesias paroxísticas (7). Este prefijo, debe ir seguido del nombre del gen causante de la alteración;

(1) Médica cirujana de la Universidad Nacional de Colombia y neuróloga de la Pontificia Universidad Javeriana. Especialista y Magíster en enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento del Hospital Clínic de Barcelona y la Universidad de Barcelona. Neuróloga del Hospital Universitario San Ignacio y la Clínica Universitaria Colombia y docente de la Pontificia Universidad Javeriana. Miembro del grupo de neurocirugía funcional en trastornos del movimiento del Hospital Universitario San Ignacio.

Tabla 1. Clasificación y características de las discinesias paroxísticas.

	Discinesias paroxísticas cinesigénicas (DPC)	Discinesias paroxísticas no cinesigénicas (DPNC)	Discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio (DPIE)
Fenomenología	Distonía pura +++ Combinación de distonía y corea ++	Combinación de distonía y corea +++ Distonía pura ++	Distonía ++, hemidistonía ++, o distonía en combinación con corea +
Edad de inicio	<20 años	<20 años	2-30 años
Desencadenante	Movimientos súbitos como levantarse o empezar a caminar o correr.	Alcohol, café, estrés, emociones fuertes o fatiga.	Ejercicio sostenido.
Duración	<1 min – 5 min	2 min – 4 h	2 min – 2 h
Frecuencia	100/día - 1/mes	1/sem- 2/año	1/día – 1/mes
Genes más frecuentemente relacionados	PRRT2	PNKD, KCNMA1, SLC2A1	SLC2A1
Tratamiento	Medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína.	Benzodiacepinas, evitar desencadenantes.	Dieta cetogénica (deficiencia de GLUT1), evitar desencadenantes, toxina botulínica.

por ejemplo “PxMD-PRRT2”, designará a las discinesias paroxísticas cinesigénicas que sean causadas por el gen de la proteína transmembrana rica en prolina 2 (PRRT2 por sus siglas en inglés). De esta forma, para el caso específico de las discinesias paroxísticas, queda en desuso el prefijo “DYT”, que en el futuro solo debe ser utilizado para denominar otros tipos de distonía de origen genético.

DISCINESIAS PAROXÍSTICAS CINESIGÉNICAS

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los episodios de discinesia paroxística cinesigénica (DPC) consisten en distonía (alrededor del 60 %), sin embargo, también pueden presentarse como una combinación de distonía y corea, y más infrecuentemente corea pura o balismo. Pueden ser unilaterales o bilaterales, con una duración breve usualmente menor a 1 minuto, aunque pueden durar hasta 5 minutos, siendo precipitados por movimientos voluntarios bruscos y súbitos que involucran varios músculos del cuerpo, tales como levantarse o iniciar la marcha (caminar o correr). La predominancia en hombres es evidente, alcanzando una relación de 4:1 y la edad de presentación suele ser antes de los 20 años. Usualmente no se acompañan de dolor o alteración del estado de conciencia, ni aparecen durante el sueño (8). La frecuencia de los episodios puede variar desde 1 al mes, hasta más de 100 por día, aunque tiende a disminuir en la edad adulta, ya que alrededor de la mitad de los pacientes presentan

remisión completa en la tercera o cuarta década de la vida, o al menos una marcada reducción en el número de episodios (9). Aunque las extremidades están involucradas más comúnmente que la cara, el cuello o el tronco, el paciente también puede cursar con disartria paroxística secundaria a movimientos distónicos que afectan la musculatura oral (10). Algunos pacientes describen un aura sensitiva previa a los ataques, tales como parestesias o una vaga sensación premonitoria en la cabeza o el abdomen (8, 9).

Etiología

Cerca del 75 % de los casos de DPC que han sido estudiados pertenecen a casos familiares relacionados con mutaciones del gen PRRT2 (previamente descritas como DYT10 y DYT19). Este gen está localizado en el cromosoma 16 y codifica para la proteína transmembrana rica en prolina 2 (PRRT2). Han sido reportadas alrededor de 70 diferentes mutaciones de este gen y en la mayoría, el mecanismo patológico primario parece ser la pérdida de función. El PRRT2 se expresa a través del SNC, principalmente en la corteza, los ganglios basales y el cerebelo. Se cree que las mutaciones en este gen afectan la sinapsis al alterar la capacidad de la proteína PRRT2 de interactuar con otras proteínas sinápticas como la SNAP25 en la liberación de neurotransmisores (11). Aunque tiene una herencia autosómica dominante, la penetrancia de la enfermedad se estima en un 60-90 %, llegando a encontrar familiares de pacientes afectados sin

ninguna manifestación clínica o con síntomas muy leves a pesar de tener la mutación (12). Alrededor del 10 % de los casos de DPC corresponden a casos esporádicos, proporción que incluso se cree podría ser más alta debido a que los estudios genéticos se centran principalmente en casos familiares, mientras en un 15 % de los pacientes estudiados no se ha encontrado ninguna mutación (11). Los casos con mutaciones en el gen PRRT2 presentan una edad de inicio menor, mayor frecuencia de episodios y de sensación premonitoria, así como una mejor respuesta a medicamentos antiepilépticos, cuando se comparan con los pacientes sin la mutación PRRT2 (9).

El fenotipo clínico de las mutaciones del gen PRRT2 es heterogéneo, encontrando que además se ha relacionado con casos de ataxia episódica familiar, epilepsia infantil familiar benigna, varios tipos de migraña incluyendo migraña hemipléjica familiar e incluso casos de discinesia paroxística cinesigénica con crisis infantiles asociadas, sugiriendo que hacen parte de un mismo espectro patológico de las mutaciones del PRRT2 (11, 13).

Tratamiento

Los medicamentos antiepilépticos son la piedra angular del tratamiento de las DPC. La carbamazepina a dosis bajas (1.5-15 mg/kg/d) es el medicamento de elección, aunque otros como fenitoína (5 mg/kg/d), topiramato (100-200 mg/d), lamotrigina (4.5–5 mg/k/d) y levetiracetam (1000-3000 mg/d) también son efectivos. El valproato, la oxcarbazepina, el fenobarbital y la lacosamida, también han sido utilizados en algunos reportes, con buenos resultados (14).

DISCINESIAS PAROXÍSTICAS NO CINESIGÉNICAS

Manifestaciones clínicas

La discinesia paroxística no cinesigénica (DPNC) se caracteriza por ataques de distonía o corea que a diferencia de las DPC usualmente ocurren durante el reposo y pueden ser precipitados por estímulos como: alcohol, café, estrés, emociones fuertes o fatiga. Aunque usualmente inician en un miembro, pueden llegar a comprometer varias extremidades y la cara (15). La duración de los episodios de DPNC es más larga, alcanzando desde minutos a horas (algunos casos hasta 12 h), aunque usualmente no duran más de 1 hora. La mayoría de pacientes reportan al menos un episodio semanal durante los periodos de mayor frecuencia de los episodios, sin embargo en menos del 10 % de los casos se presentan sólo algunas veces en la vida. La aparición de una sensación premonitoria es mucho más frecuente en la DPNC, ocurriendo en alrededor del 40 % de los pacientes con presencia de mutaciones, describiéndolas como estímulos sensitivos en alguna extremidad o como una sensación de

ansiedad generalizada (16). Los ataques se manifiestan con una combinación de distonía y corea en la mayoría de los casos, aunque en un menor porcentaje pueden presentarse únicamente con distonía. La disartria puede ocurrir aproximadamente en el 40 % de los pacientes por el compromiso orolingual, y con mucha menor frecuencia (<5 %) puede observarse blefarospasmo e incluso risa sardónica y diplopía (16). La relación de presentación entre hombres y mujeres llega a 2:1 en los casos idiopáticos, pero se mantiene igual en los que se encontró alguna mutación causante (1).

Etiología

Los casos familiares de DPNC han sido relacionados con mutaciones en el gen PNKD, previamente denominado gen regulador de la miofibrillogénesis (MR-1), localizado en el cromosoma 2, y de herencia autosómica dominante. El gen PNKD codifica para la proteína transmembrana rica en prolina, la cual también se cree que interactúa con proteínas sinápticas de membrana como t-SNARE y SNAP25 además de participar en la detoxificación metabólica del metilgioxal, un subproducto del estrés oxidativo que también ha sido encontrado en el café y el alcohol (9). La penetrancia de la mutación es alta pero incompleta, estimándose en un 80-95 % (1, 17). Para efectos de nomenclatura, previamente la PxMD-PNKD había sido descrita como DYT8.

Algunos casos atípicos y muchos menos frecuentes de DPNC han sido relacionados a mutaciones en otros genes, como los casos asociados a paraparesia espástica y reportados bajo el nombre de “coreoatetosis/espasticidad” en los que se reportaron mutaciones en el gen SLC2A1 (previamente DYT9) (1), que codifica para el GLUT1 y que también es causante de casos de discinesia paroxística desencadenada por el ejercicio. Así mismo, se reportó una mutación en el gen del canal de potasio sensible a calcio (KCNMA1) en una familia con 16 miembros afectados, en los que 7 de ellos presentaban discinesia paroxística, 4 epilepsia y 5 ambas; en ninguno de ellos referían la aparición de las discinesias con precipitantes como el alcohol (17).

Tratamiento

Casi el 30 % de los casos de DPNC en los que se tenga claro el factor precipitante no requieren de tratamiento farmacológico, en la medida en que se eviten los desencadenantes (17). En el resto de pacientes, benzodiazepinas como el clonazepam, lorazepam y diazepam son una buena opción terapéutica. En algunos casos, el uso de haloperidol, anticolinérgicos, levetiracetam, acetazolamida y levodopa han reportado beneficios (9) e incluso se han descrito dos pacientes tratados exitosamente con estimulación cerebral profunda del tálamo y del globo pálido (18, 19).

DISCINESIAS PAROXÍSTICAS INDUCIDAS POR EJERCICIO

Manifestaciones clínicas

La discinesia paroxística inducida por el ejercicio (DPIE) también es llamada síndrome de deficiencia del Glut1 2 (13). Se caracteriza por episodios de distonía inducidos con el ejercicio prolongado o sostenido o que aparecen dentro de los primeros minutos siguientes a haberlo interrumpido, y en raras ocasiones, también desencadenados por estímulos como vibraciones, movimientos pasivos, estimulación eléctrica de un nervio y exposición al frío. Es un trastorno infrecuente que parece afectar más a mujeres que a hombres (3:2) y cuya edad de inicio aproximada es hacia los 5 años, aunque puede llegar a los 30 años (2-30 años) (1). Aunque la fenomenología de los ataques puede variar, en la mayoría de los casos se presenta con distonía que afecta principalmente una extremidad inferior y en menor frecuencia como hemidistonía (1). La duración de los episodios es de pocos minutos hasta 2 horas (2 minutos a 2 h), y pueden llegar a aparecer diariamente o algunas veces al mes. La distonía del corredor se reconoce como una variante de la distonía inducida por el ejercicio, de aparición tardía (alrededor de los 50 años) y que ha sido descrita en maratonistas que presentan posturas distónicas del pie o de la pierna provocadas por ejercicio prolongado (20, 21).

Etiología

Los pocos casos de DPIE han sido relacionados en la mayoría de las veces con mutaciones en el gen SLC2A1 que codifica para el facilitador del transportador de la glucosa 1, el cual es el principal vehículo que facilita la entrada de glucosa en el sistema nervioso central y a través de la membrana de los astrocitos. Una gran parte de los pacientes portan una mutación heterocigota de novo, mientras la herencia es autosómica dominante y aproximadamente el 10 % de los individuos tiene al menos un familiar clínicamente afectado (17).

Las mutaciones del SLC2A1 también son causantes de la descripción original del síndrome de deficiencia del GLUT1, cuyo fenotipo es variable e incluye epilepsia, ataxia, microcefalia, disfunción intelectual, distonía e hipoglucoorraquia (13). Usualmente estos pacientes son muy sensibles a la ingesta de carbohidratos por lo que la dieta cetogénica hace parte de las estrategias terapéuticas.

El espectro clínico de la mutación del SLC2A es variable, por lo que en estudios se ha encontrado que además de DPIE, también puede asociarse a algunos casos de DPC y DPNC, ataxia episódica y miotonía (13). Todas estas entidades presentarían los extremos de un espectro continuo con formas clínicas intermedias, siendo la hipoglucoorraquia y la sensibilidad a la ingesta de carbohidratos una característica común.

Tratamiento

El evitar el ejercicio continuo puede prevenir la ocurrencia de ataques así como la instauración de una dieta cetogénica, la cual permite la conversión de glucosa en cuerpos cetógenos. Los medicamentos antiepilépticos y las benzodiacepinas usualmente no evidencian una mejoría significativa, mientras la levodopa podría llegar a ser benéfica en algunos pocos pacientes (22). Por otro lado, existe un caso descrito de un paciente con distonía del pie inducida por el ejercicio, en el que una palidotomía posteroventral redujo la frecuencia de los ataques después de 6 meses de seguimiento (23).

DISCINESIA PAROXÍSTICA SECUNDARIA

Aunque las causas más frecuentes de discinesias paroxísticas son primarias, cerca del 20 % de pacientes puede encontrarse una causa secundaria, entre las que se han descrito: trauma, lesiones vasculares, kernicterus fetal, esclerosis múltiple, encefalitis por citomegalovirus y sífilis meningovascular. Muchas de ellas con alteraciones estructurales gangliobasales, mesencefálicas, en pedúnculos cerebrales, cerebelosas o frontoparietales. La latencia desde la instauración de la noxa a la presentación del cuadro clínico puede ser desde días (trauma) a incluso años (kernicterus), con una media de 3 años. La hemidistonía es la expresión más frecuente de estos movimientos anormales paroxísticos y la duración de los episodios es altamente variable, llegando incluso a durar varios días. Las manifestaciones clínicas no necesariamente se adhieren a una categoría específica de la clasificación clásica de las distonías paroxísticas, mostrando características variables que pueden corresponder a varias de ellas. Finalmente, los pacientes con discinesias paroxísticas de origen secundario tienen más probabilidad de presentar alteraciones neurológicas basales entre los episodios. Los diferentes tratamientos instaurados no muestran una respuesta uniforme, pero se pueden probar antiepilépticos, benzodiacepinas o incluso la aplicación de toxina botulínica en los músculos afectados (6).

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LAS DISCINESIAS PAROXÍSTICAS DESDE UN ENFOQUE CLÍNICO Y GENÉTICO

El abordaje inicial de las discinesias paroxísticas requiere una historia clínica profunda para poder caracterizar los episodios, los cuales muy pocas veces son posibles de observar durante la consulta. Algunos exámenes de extensión como el electroencefalograma o la resonancia cerebral son válidos cuando se sospecha un origen epiléptico de los eventos o una causa secundaria. En todos los pacientes con episodios paroxísticos, la realización de pruebas metabólicas como electrolitos, función tiroidea y glicemia son mandatorias.

El inicio tardío (después de los 30 años) y los episodios de características inconsistentes pueden ayudar para hacer el diagnóstico diferencial en casos de sospechar una causa psicógena.

Recientemente, tras el descubrimiento de varias de las mutaciones causantes de algunas formas de discinesia paroxística, se ha demostrado que no existe una completa correlación fenotípica/genotípica, sugiriendo un espectro clínico amplio dentro de una misma categorización etiológica y llevando hacia una propuesta diagnóstica que tiene en cuenta los recientes descubrimientos genéticos (17). Aunque la solicitud de pruebas genéticas debe basarse inicialmente en la categorización clínica de los episodios, debe tenerse en cuenta que por ejemplo los pacientes clínicamente afectados con discinesia paroxística cinesigénica no necesariamente presentan mutaciones en el gen PRRT2 (prevalencia que va del 27 % al 65 % según el estudio) (24-27). De la misma forma, la presencia de mutaciones del PKND se ha estimado en alrededor del 70 % de los casos de discinesia paroxística no cinesigénica (16). En este sentido, aunque en nuestro medio la solicitud de pruebas genéticas no siempre son factibles, se ha sugerido un algoritmo diagnóstico que puede seguirse para la búsqueda del gen causante (17). Tabla 2.

DISCINESIA PAROXÍSTICA HIPNOGÉNICA COMO PARTE DEL ESPECTRO DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL

Caracterizada por paroxismos que usualmente ocurren durante la noche, en los cuales el paciente se despierta con llanto asociado a movimientos discinéticos de carácter distónico o balístico que pueden durar desde unos pocos

segundos hasta 2-3 minutos y no necesariamente se acompañan de alteraciones en el electroencefalograma (28, 29). La razón por la cual este tipo de alteración no siempre se incluye en la clasificación clásica de las discinesias paroxísticas obedece a que fisiopatológicamente se ha relacionado con un trastorno de origen epiléptico cortical más que gangliobasal (30). El hecho de que en algunos casos no se encuentren anomalías electroencefalográficas durante los episodios ha sido utilizado para refutar esta idea. Sin embargo, existe suficiente evidencia de que muchas de las discinesias paroxísticas hipnogénicas son producidas debido a descargas de origen epiléptico. Se piensa que el carácter distónico y discinético de los episodios puede resultar de la propagación de la actividad epiléptica desde la región frontal mesial hacia los ganglios basales debido a las cercanas conexiones entre ellos (30).

Se han encontrado mutaciones en genes de la subunidad alfa del receptor nicotínico de acetilcolina (CHRNA4 y CHRNB2), asociados a epilepsia nocturna del lóbulo frontal, así como la existencia de un síndrome que cursa con crisis infantiles y discinesias paroxísticas conocido como “coreoatetosis con convulsiones infantiles” (ICCA por sus siglas en inglés) relacionado con mutaciones en el PRRT2 (31). Estudios con tomografía por emisión de fotón único (SPECT) en este trastorno han demostrado alteraciones en la perfusión cerebral local de la corteza sensorimotora, el área motora suplementaria y el globo pálido (30).

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

Tabla 2. Pasos sugeridos para la realización de estudios genéticos

- Paso 1. ¿Los episodios son inducidos por movimientos súbitos (fenotipo cinesigénico)?
- Sí → secuenciación del PRRT2
 - No → pasar al paso 2
- Paso 2. ¿Los episodios son desencadenados por ejercicio prolongado?
- Sí → secuenciación del SLC2A1
 - No (fenotipo no cinesigénico) → análisis del gen PNKD (MR1)
- Paso 3. ¿El análisis para el SLC2A1 fue negativo?
- Evaluar la duración de los ataques
- Cortos considerar PRRT2
 - Prolongados considerar PNKD (MR1)
- Paso 4. ¿El análisis para el PNKD (MR1) fue negativo?
- Considerar mutación del gen KCNMA1. En caso de ser negativo podría considerarse el SLC2A1.

REFERENCIAS

1. Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord.* 2011;26(6):1157-65. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23765>.
2. Gowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms & treatment. New York: Dover Publications;1964;1885.
3. Mount LA, Reback S. Familial paroxysmal choreoathetosis: Preliminary report on a hitherto undescribed clinical syndrome. *Arch Neurol Psychiatry.* 1940;44(4):841-47.
4. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol.* 1995;38(4):571-9.
5. Dressler D, Benecke R. Diagnosis and management of acute movement disorders. *J Neurol.* 2005;252(11):1299-1306.
6. Blakeley J, Jankovic J. Secondary paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord.* 2002.;17(4):726-734. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10178>
7. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram E, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2016;31(4):436-457. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26527>.
8. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Considine E, Tucker S, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology.* 2004; 28;63(12):2280-87.
9. Waln O, Jankovic J. Paroxysmal movement disorders. *Neurol Clin.* 2015;33(1):137-152. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.014>
10. Houser MK, Soland VL, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: a report of 26 patients. *J Neurol.* 1999;246(2):120-6.
11. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain.* 2015;138(Pt 12):3476-95. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv317>
12. van Vliet R, Breedveld G, de Rijk-van Andel J, Brilstra E, Verbeek N, Verschuuren-Bemelmans C, et al. PRRT2 phenotypes and penetrance of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions. *Neurology.* 2012;79(8):777-84. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182661fe3>
13. Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, Labrum R, Erro R, Meyer E, et al. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain.* 2015;138(Pt 12):3567-80. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv310>
14. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Paroxysmal dyskinesias. *Curr Treat Options Neurol.* 2009;11(3):170-8.
15. Sohn YH, Lee PH. Paroxysmal choreodystonic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:367-73. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52014-2.00028-8>.
16. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, Friedman A, Nielsen JE, Lang AE, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology.* 2007;68(21):1782-89. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000262029.91552.e0>
17. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord.* 2014;29(9):1108-16. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25933>.
18. Loher TJ, Krauss JK, Burgunder JM, Taub E, Siegfried J. Chronic thalamic stimulation for treatment of dystonic paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology.* 2001;23;56(2):268-70.
19. Kaufman CB, Mink JW, Schwalb JM. Bilateral deep brain stimulation for treatment of medically refractory paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *J Neurosurg.* 2010;112(4):847-50. <http://dx.doi.org/10.3171/2009.9.JNS09454>.
20. Wu LJ, Jankovic J. Runner's dystonia. *J Neurol Sci.* 2006;251(1-2):73-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2006.09.003>
21. Katz M, Byl NN, San Luciano M, Ostrem JL. Focal task-specific lower extremity dystonia associated with intense repetitive exercise: a case series. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013.;19(11):1033-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2013.07.013>
22. Strzelczyk A, Burk K, Oertel WH. Treatment of paroxysmal dyskinesias. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(1):63-72.
23. Bhatia KP, Marsden CD, Thomas DG. Posteroventral pallidotomy can ameliorate attacks of paroxysmal dystonia induced by exercise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998.;65(4):604-5.
24. Chen YP, Song W, Yang J, Zheng ZZ, Huang R, Chen K, et al. PRRT2 mutation screening in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia from Southwest China. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):174-6. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12122>
25. Groffen AJ, Klapwijk T, van Rootselaar AF, Groen JL, Tijssen MA. Genetic and phenotypic heterogeneity in sporadic and familial forms of paroxysmal dyskinesia. *J Neurol.* 2013;260(1):93-99. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6592-5>
26. Lee YC, Lee MJ, Yu HY, Chen C, Hsu CH, Lin KP, et al. PRRT2 mutations in paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions in a Taiwanese cohort. *PLoS One.* 2012;7(8):e38543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038543>
27. Meneret A, Grabli D, Depienne C, Gaubebout C, Picard F, Durr A, et al. PRRT2 mutations: a major cause of paroxysmal kinesigenic dyskinesia in the European population. *Neurology.* 2012;79(2):170-4.
28. Lugaresi E, Cirignotta F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome?. *Sleep.* 1981;4(2):129-38.
29. Provini F, Plazzi G, Lugaresi E. From nocturnal paroxysmal dystonia to nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2000. Suppl 2:S2-8.
30. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. In: *The Paroxysmal dyskinesias.* Edinburgh: Elsevier Saunders; 2011. p. 479-80.
31. Specchio N, Terracciano A, Trivisano M, Cappelletti S, Claps D, Travaglini L, et al. PRRT2 is mutated in familial and non-familial benign infantile seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(1):77-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.07.006>