

Наследственные атаксии

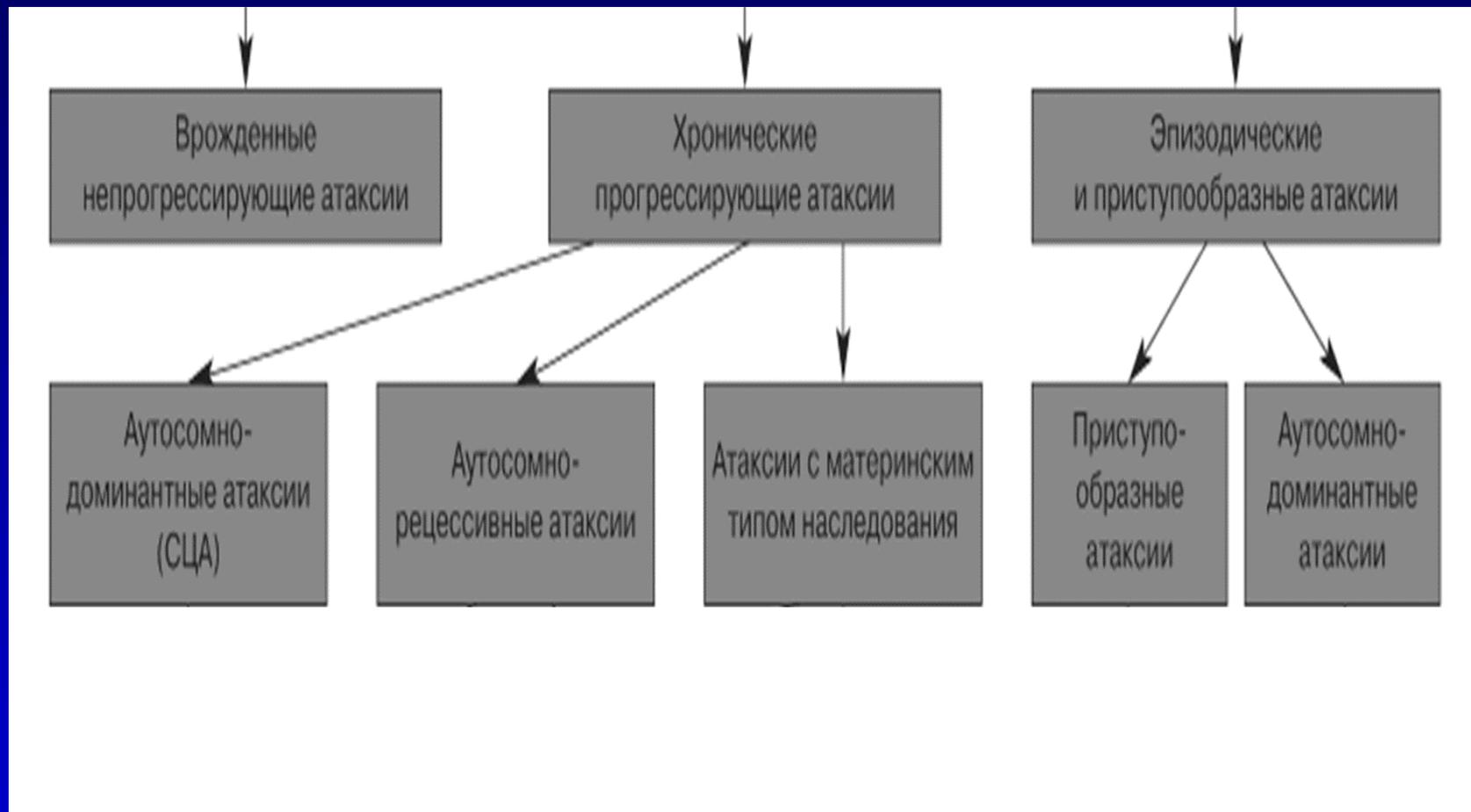
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АТАКСИИ

Наследственные атаксии – клинически и генетически гетерогенная группа в большинстве случаев прогрессирующих заболеваний, характеризующаяся нарушением координации движений вследствие прогрессирующей дегенерации соответствующих афферентных и эфферентных проводящих систем

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АТАКСИЙ

- ❖ Хронические прогрессирующие аутосомно-доминантные СЦА
 - ❖ вызываемые экспансией тринуклиотидных повторов,
 - ❖ другими типами мутаций,
- ❖ Хронические прогрессирующие аутосомно-рецессивные СЦА,
 - ❖ вызываемые экспансией тринуклиотидных повторов,
 - ❖ другими типами мутаций,
 - ❖ Атаксии, связанные с наследственными метаболическими дефектами.
- ❖ Врожденные наследственные мозжечковые атаксии (АД, АР, ХР)
- ❖ Эпизодические и приступообразные атаксии (АД, АР, ХР).
- ❖ Х-сцепленные рецессивные прогрессирующие СЦА,
- ❖ Атаксии при митохондриальных цитопатиях.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АТАКСИИ



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НАСЛЕДСТВЕННЫХ АТАКСИЙ

- Туловищная атаксия
- Дискоординация в конечностях
- Дизартрия и др. бульбарные расстройства
- Глазодвигательные нарушения
- Экстрапирамидные нарушения
- Пирамидные нарушения
- Поражение периферического
нейромоторного аппарата
- Деменция

ГЕНОМНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫХ АТАКСИЙ

- Спинаocerebellарная атаксия 1 типа • 6p22-23
- Спинаocerebellарная атаксия 2 типа • 12q 24.1
- Спинаocerebellарная атаксия 3 типа (болезнь Мачадо-Джозефа) • 14q 32.1
- Спинаocerebellарная атаксия 4 типа • 16q22.1
- Спинаocerebellарная атаксия 5 типа • 11
- Спинаocerebellарная атаксия 6 типа • 19p13
- Спинаocerebellарная атаксия 7 типа • 3p12-21
- Спинаocerebellарная атаксия 8 типа • 13q21

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОЗЖЕЧКОВЫЕ АТАКСИИ ЭКСПАНСИЯ ТАНДЕМНЫХ ТРИНУКЛЕОТИДНЫХ ПОВТОРОВ

.....CTG AAG CCC CAG CAG.....CAG CAG CCG CCG CCC ...

.....Leu Lys Pro Gln Gln.....Gln Gln Pro Pro Pro

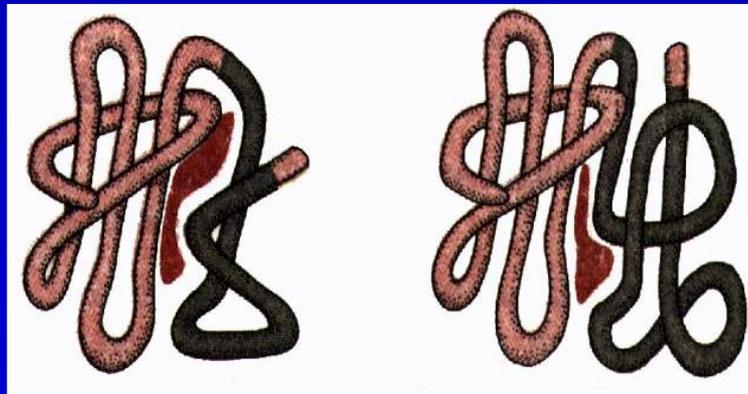
Норма: 12 – 37 tandemных повторов

.....CTG AAG CCC CAG CAG CAG.....CAG CAG CAG CCG CCG....

....Leu Lys Pro Gln Gln Gln.....Gln Gln Gln Pro Pro....

Мутация: 39 – 40 и более tandemных повторов

нормальный
атаксин-1



мутантный
атаксин-1 с
полиглутаминовым
участком

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ФОРМ ДОМИНАНТНЫХ АТАКСИЙ

- Спинаocereбеллярная атаксия 1 • Атаксия, дизартрия, пирамидная симптоматика, офтальмоплегия **6p22-23**
- Спинаocereбеллярная атаксия 2 • Атаксия, медленные саккады, угнетение сухожильных рефлексов, паркинсонизм **12q 24.1**
- Спинаocereбеллярная атаксия 3 (болезнь Мачадо-Джозефа) • Атаксия, дистония, спастичность, паркинсонизм, невропатия, амиотрофии, офтальмоплегия с феноменом «выпученных глаз», фасцикуляции перiorальной мускулатуры **14q 32.1**
- Спинаocereбеллярная атаксия (5),6, 8 • Изолированная атаксия с доброкачественным течением (8-сенсорная невропатия+)
- Спинаocereбеллярная атаксия 7 • Атаксия с пигментной дегенерацией сетчатки
- Спинаocereбеллярная атаксия 10 • Атаксия, судорожные приступы

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ СЦА

- В России наиболее распространенной формой является СЦА 1 типа, а мутации в трех основных генах СЦА1, СЦА2 и СЦА3 выявляются суммарно более, чем у половины всех больных с АД СЦА

БОЛЕЗНЬ ФРИДРЕЙХА

Распространенность – 2-5 на 100.000 населения

Тип наследования – аутосомно-рецессивный

Ген FRDA– 9q13-21 (фратаксин - депонирует и выводит железо из митохондрий)

Характер мутации – экспансия tandemных три-нуклеотидных повторов GAA ($N < 50$, болезнь > 100)

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНА БОЛЕЗНИ ФРИДРЕЙХА – GAA-ТЕСТ ПОКАЗАНО:

- Во всех случаях ранних идиопатических атаксий, если причина болезни не ясна и не может быть исключен АР* тип наследования
- В случаях атаксий дегенеративной природы с четким АР наследованием – независимо от возраста дебюта заболевания.
- В случаях спорадических атаксий дегенеративной природы (независимо от возраста) – при наличии в клинической картине хотя бы отдельных симптомов, обычно свойственных атаксии Фридрейха (кардиомиопатия, нарушение проприоцептивной чувствительности)

*аутосомно-рецессивный тип наследования

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ФРИДРЕЙХА

Вовлекаются:

- Задние канатики СМ преимущественно в люмбо-сакральном отделе
- Задние корешки СМ
- Боковые столбы (пирамидный путь и путь Флексика)
- Периферические нервы (волокна, отвечающие за восприятие глубокой чувствительности)
- Ствол мозга и мозжечок (поздние стадии)

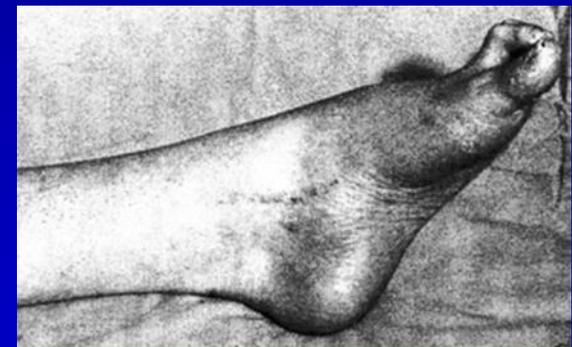
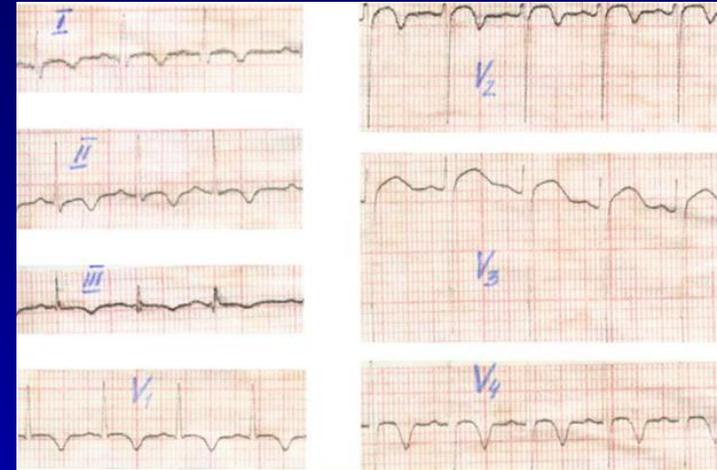


КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БОЛЕЗНИ ФРИДРЕЙХА

- АР наследование
- Начало заболевания до 25 лет
- Прогрессирующая преимущественно сенситивная атаксия
- Дизартрия
- Сухожильная арефлексия
- Утрата глубокой чувствительности в дистальных отделах конечностей
- Аксональная сенсорная нейропатия
- Экстраневральные проявления

ЭКСТРАНЕВРАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ФРИДРЕЙХА

- Кардиомиопатия
- Скелетные деформации
 - сколиоз
 - «стопа Фридрейха»
- Эндокринные нарушения
 - сахарный диабет
 - гипогонадизм
- Атрофия зрительных нервов, катаракта



АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ АТАКСИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА Е (СИНДРОМ AVED)

Мутации в гене, ответственном за выработку переносчика альфа-токоферола (8q13)

Клиническая и патологоанатомическая картина идентичная болезни Фридрейха (за исключением редкости экстраневральных проявлений)

Своевременная диагностика и пожизненное назначение токоферола 5-10 мг/кг в день прекращает дальнейшее прогрессирование дегенерации!

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ АТАКСИЙ

- Рассеянный склероз
- Хроническая недостаточность кровообращения в вертебрально-базилярной системе
- Инфаркт мозжечка
- Аномалии краниовертебральной области (Арнольда–Киари, Денди–Уокера и др.)
- Атактический вариант детского церебрального паралича
- Нормотензивная гидроцефалия (синдром Хакима–Адамса)
- Объемный процесс задней черепной ямки (невринома VIII пары черепных нервов и др.)
- Интоксикации (хронический алкоголизм, противосудорожные препараты, соли тяжелых металлов)
- Ювенильный вариант болезни Гентингтона (атактическая форма)
- Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова)
- Нейросифилис
- НейроСПИД
- Гипотиреоз
- Паранеопластический процесс (рак легких и бронхов, лимфопролиферативные опухоли и др.)
- Системный дефицит витаминов В₁₂, фолиевой кислоты

ЛЕЧЕНИЕ АТАКСИЙ

АД СЦА

- Препараты амантадина 200 мг/ сутки (пк-мерц, мидантан)
- Препараты, повышающие активность центральных холенергических процессов – антихолинэстеразные препараты (галантамин, прозерин, ривастигмин), холин-альфосцерат (глиатилин)
- Неселективные β -блокаторы (анаприлин 20-80 мг/сутки)
- Витамины группы В, эссенциале, ноотропные препараты

болезнь Фридрейха

- Препараты-корректоры функции митохондрий (коэнзим Q10, идебенон, янтарная кислота, карнитин и др.)
- Антиоксиданты (альфа-токоферол и др.)
- Хелатные соединения, снижающие уровень внутриклеточного железа (десферал, деферипрон и др.)