

Наследственные атаксии и параплегии

Наследственные болезни с преобладанием поражения мозжечковой системы (наследственные атаксии):

- Спинальная атаксия Фридрайха
- наследственная мозжечковая атаксия Пьера Мари
- Разные клинические формы оливо-пункто-церебеллярной дегенерации
- Болезнь Рефсума
- Болезнь Руси-Левина
- Болезнь Маринеску-Шагрена
- Болезнь Лихтенштейна-Кнорра

Наследственные атаксии могут передаваться по аутосомно-доминантному ([аутосомно-доминантные атаксии](#)) или аутосомно-рецессивному типу ([аутосомно-рецессивные атаксии](#)). Некоторые атаксии обусловлены мутациями в [митохондриальной ДНК](#) и наследуются по материнской. Хотя клиническая и патологоанатомическая картина в основном определяются поражением [мозжечка](#), иногда страдают также [базальные ядра](#), [ствол мозга](#), [спинной мозг](#), [зрительные нервы](#), [сетчатка](#) и [спинномозговые нервы](#). При аутосомно-доминантном типе наследования одно и то же заболевание у разных членов семьи может проявляться только мозжечковыми нарушениями или их сочетанием с симптомами поражения перечисленных структур. Изредка развивается [деменция](#).

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ АТАКСИИ

[Спиноцеребеллярная дегенерация типа 1](#)

[Спиноцеребеллярная дегенерация типа 2](#)

[Спиноцеребеллярная дегенерация типа 3 \(болезнь Мачадо-Джозефа\)](#)

[Спиноцеребеллярная дегенерация типа 4](#)

[Спиноцеребеллярная дегенерация типа 5](#)

[Спиноцеребеллярная дегенерация типа 6](#)

[Дентаторубропаллидосубталамическая дегенерация](#)

[Спиноцеребеллярная дегенерация типа 7](#)

[Периодическая атаксия I типа](#)

[Периодическая атаксия II типа](#)

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЕ АТАКСИИ

Атаксия Фридрейха

Атаксия-телеангиэктазия

Спиноцеребеллярные атаксии,
обусловленные митохондриальными
болезнями

Пигментная ксеродерма

Синдром Коккейна

Синдром Маринеску-Шегрена

Основная сложность, возникающая при изучении заболеваний нервной системы с аутосомно-доминантным типом наследования, в частности [дегенерации мозжечка](#), состоит в том, что неизвестно вещество, нарушением обмена которого можно объяснить молекулярные механизмы заболеваний. При всех этих заболеваниях отмечается [дегенерация нейронов](#) и вторичный [глиоз](#). Но даже в том случае, когда при наследственной дегенерации мозжечка в ткани мозга находят специфический белок (методом электрофореза в геле) или характерные изменения в мРНК (методом гибридизации РНК на твердой подложке), нельзя точно установить, являются ли выявленные изменения причиной болезни или ее следствием

Атаксия Фридрейха

- 1. Наследственное прогрессирующее заболевание нервной системы, характеризующееся нарушением координации, спастическими явлениями и изменениями скелета. В основе болезненного процесса лежит дегенерация проводящих путей задних и боковых столбов спинного мозга, реже мозжечка.

2.Тип наследования: аутосомно-рецессивный (хромосома 9)
Генетика. Ген, мутация которого обуславливает атаксию Фридрейха (классическую форму), локализуется в сегменте 9q13-2 и кодирует белок фратаксин. Он содержит участок с тринуклеотидными повторами ГАА в первом интроне. В норме в этом участке 7-22 повторов ГАА, у больных 200-900. Большинство больных гомозиготны; содержание мРНК у них так мало, что иногда она вообще не определяется (в отличие от здоровых лиц и носителей гена атаксии Фридрейха).

Молекулярно-генетический анализ

Болезнь (атаксия) Фридрейха

9 хромосома триплет ГАА (гуанин,
аденин,
аденин)

Синтез белка фратаксина
(повреждаются митохондрии)

НОРМАЛЬНЫЙ ГЕН – до 30 КОПИЙ

БОЛЕЗнь

до 1500 повторов триплета и более

до 400 – доброкачественный вариант

более 500 копий – злокачественная форма.

5.Основная локализация поражения: спинной мозг и периферические нервы.

Возможна легкая атрофия мозжечка и атрофия извилин больших полушарий.

Склерозу и дегенерации в основном подвергаются спиноцеребеллярные пути, латеральные кортикоспинальные пути и задние канатики.

Описана дегенерация ядер языкоглоточного нерва, блуждающего нерва и подъязычного нерва, а также ядер мозжечка. Единственным гистологическим изменением коры головного мозга бывает уменьшение числа клеток Беца в прецентральной извилине.

Значительные изменения находят в периферических нервах: исчезают толстые миелиновые волокна, истончаются аксоны и миелиновые оболочки тонких миелиновых волокон.

В сердце выявляют гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов, очаговую фибромышечную дисплазию

■ Клиническая картина.

- Первые симптомы заболевания появляются в возрасте 10-20 лет, чаще в препубертатном периоде
- Первым проявлением болезни является постепенное нарушение походки: она становится неуверенной, шатающейся. Чтобы не упасть, больной идет, широко расставив ноги. Позже неустойчивость появляется и в положении стоя. Со временем атаксия распространяется на мышцы рук и языка. Речь становится скандированной. Мышечный тонус вначале снижен, сухожильные рефлексy отсутствуют или вызываются с трудом.
- Позже в процесс вовлекаются пирамидные пути и возникает картина нижнего спастического парапареза с характерной гиперрефлексией, повышением тонуса мускулатуры, патологическими рефлексами. Обнаруживаются признаки поражения мозжечка — дисметрия, адиадохокинез, нистагм.

- 7. Типичным проявлением болезни Фридрейха является нарушение глубокой чувствительности, мышечная гипотония. Снижены глубокие виды чувствительности, главным образом на ногах, при сохранении болевой и тактильной чувствительности. Больные жалуются на боли, парестезии. Характерны деформации скелета — кифосколиоз и так называемая стопа Фридрейха (высокий свод, в разогнутом положении основные фаланги при согнутом положении концевых).
- Часто наблюдается постепенное снижение психических функций.
- Кровь и цереброспинальная жидкость не изменены. Интеркуррентные заболевания ухудшают состояние больных.

8. Отмечаются и экстраневральные изменения:

Прогрессирующая кардиомиопатия (чаще гипертрофическая), являющаяся, в большинстве случаев, причиной гибели.

Скелетные деформации (сколиоз, "стопа Фридрейха" с высоким вогнутым сводом, переразгибанием пальцев в основных фалангах и сгибанием в дистальных)

Эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипогонадизм, инфантилизм и пр)

Катаракта

Болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, длительность заболевания с момента появления первых симптомов обычно не превышает 20 лет.

Причиной смерти больных служат сердечная или легочная недостаточность и инфекционные осложнения.

Критерии диагноза атаксии Фридрейха

1. Дебют в подростковом возрасте (реже в юношеском)
2. Аутосомно-рецессивный тип наследования
3. Атаксия, арефлексия, нарушение глубокой чувствительности, слабость и атрофии мышц ног (позднее рук)
4. Скелетные деформации
5. Эндокринные нарушения
6. Кардиомиопатия
7. Катаракта
8. Атрофия спинного мозга при МРТ
9. ДНК-диагностика

Наследственная мозжечковая атаксия Пьера Мари

- 1 начало болезни на 3-4 десятилетия жизни
- 2 постоянно прогрессирующее течение
- 3 мозжечковая атаксия
- 4 дизартрия
- 5 гиперрефлексия, спастическая гипертония мышц в ногах, патологические рефлекссы
- 6 атрофия зрительных нервов, дегенерация сетчатки и глазодвигательные нарушения
- 7 изменения психики (снижение интеллекта, памяти и нарушения в эмоционально-волевой сфере)
- Тип наследования: аутосомно-доминантный

Наследственная мозжечковая атаксия Пьера Мари

ИЗ истории: В 1893 г. P. Marie выделил в самостоятельную форму атаксию преимущественно мозжечкового типа. В отличие от атаксии Фридрейха при этой форме имелся аутосомно-доминантный тип наследственной передачи, начиналось заболевание в возрасте 20-30 лет. Патоморфологические изменения касались мозжечка, который был уменьшен в размерах, отмечались дегенеративные изменения в клетках Пуркинье коры и ядер мозжечка. Изменения выявлялись и в стволе мозга, в нижних оливах, а также, в спинномозжечковых путях.

Клиника наследственной мозжечковой атаксия Пьера Мари

Клиническая картина характеризовалась выраженным нарушением координации преимущественно локомоторного типа (резкое нарушение ходьбы, атаксия при выполнении пяточно-коленной и пальценосовой проб). Как правило, резко нарушалась речь по типу скандированной. Отмечался грубый интенционный тремор головы, нередко туловища с крупными осцилляциями. В отличие от атаксии Фридрейха сухожильные рефлексы были нормальными или повышены, выявлялись патологические стопные знаки, клонусы стопы. Нередко отмечались глазодвигательные нарушения - сходящееся или расходящееся косоглазие, ограничение взора, а также нистагм, расстройство зрачковых реакций, атрофия зрительных нервов. Отсутствовали скелетные аномалии, в том числе деформации грудной клетки. Было характерно нарушение интеллекта.

- В настоящее время большинство авторов считают мозжечковую атаксию Пьера Мари не нозологической формой, а синдромом. Этим синдромом объединяется группа заболеваний, куда включают оливопонтocerebellярную атрофию наследственного характера (тип Менделя), оливопонтocerebellярную атрофию спорадическую (Дежерина - Тома), оливоцереbellярную атрофию (тип Холмса), позднюю кортикальную мозжечковую атрофию Мари - Фуа - Алажуанина, оливоруброцереbellярную атрофию Лежонна - Лермитта.

Клиническая симптоматика при всех этих страданиях довольно близка, параклинические методы исследования малоинформативны. Различить мозжечковые атрофии с достоверностью можно только с помощью гистологических исследований.

Спиноцеребеллярная атаксия 2-го типа клиника весьма близка таковой при СЦА1. У больных с СЦА2 заметно чаще отмечаются угнетение глубоких рефлексов, статокинетический тремор рук.

В семьях с СЦА2 нередко наблюдается феномен антиципации, особенно при передаче болезни по отцовской линии.

Спиноцеребеллярная атаксия 4-го типа представляет собой редкую форму аутосомно-доминантных атаксий, для которой характерно сочетание прогрессирующих координаторных нарушений с сенсорной невропатией.

Спиноцеребеллярные атаксии 5-го и 6-го типов начинаются обычно в более позднем возрасте (после 45—55 лет), причем возраст дебюта симптомов болезни остается стабильным у больных из различных поколений. В неврологическом статусе отмечается развитие сравнительно изолированной атаксии походки. Динамическая атаксия в конечностях и дизартрия являются менее выраженными, признаки мультисистемного поражения мозга отсутствуют. Темп прогрессирования СЦА5 и СЦА6 медленный, больные на протяжении десятилетий сохраняют способность к самостоятельной ходьбе и самообслуживанию. Заболевание практически не влияет на естественную продолжительность жизни.

- Специфическим признаком спиноцеребеллярной атаксии 7-го типа является сочетание мозжечково-пирамидного синдрома с прогрессирующей дегенерацией сетчатки (вплоть до полной слепоты). Нарушения зрения у больных могут на несколько лет опережать развитие ко-ординаторных расстройств. Данная форма атаксии характеризуется выраженной антиципацией, проявляющейся главным образом при передаче мутантного гена по мужской линии; описаны семьи с СЦА7, в которых разница в возрасте начала болезни у лиц из разных поколений составляет 30 лет и более
- .Формы СЦА8—СЦА13 описаны лишь в единичных семьях, и их клиническая картина изучена пока недостаточно.
- **Диагноз.** КТ,МРТ: расширение субарахноидальных пространств полушарий и червя мозжечка, истончение средней ножки мозжечка и демиелинизация поперечных волокон моста, расширение IV желудочка, полушарий большой цистерны, цистерн ствола, в ряде случаев — атрофические изменения полушарий большого мозга.
- При СЦА5 и СЦА6 выявляемые изменения (особенно в ранней стадии болезни) могут ограничиваться расширением субарахноидального пространства червя.
- Единственным достоверным методом диагностики является прямое ДНК-тестирование. Проведение пренатальной ДНК-диагностики позволяет проводить активную профилактику повторных случаев заболевания в консультируемых семьях.

Болезнь Мачадо-Джозефа

Новая форма наследственных атаксий, являющаяся в настоящее время одной из самых частых форм наследственных атаксий.

Обладает аутосомно-доминантным типом наследования с высокой степенью пенетрантности гена.

Ген болезни находится в локусе 14q24.3-q32 четырнадцатой хромосомы.

Основные симптомы заболевания

Мозжечковая атаксия

Пирамидная недостаточность

Периферические амиотрофии

Экстрапирамидные нарушения (мышечная дистония и явления паркинсонизма)

Фенотипические проявления заболевания

Первый тип

Преобладание экстрапирамидных нарушений и пирамидной недостаточности

Второй тип

Сочетание мозжечковой атаксии, пирамидных и экстрапирамидных нарушений

Третий тип

Мозжечковые нарушения в сочетании с периферической амиотрофией

Четвертый тип

Синдром паркинсонизма в сочетании с легкой мозжечковой атаксией, дистальной моторно-сенсорной невропатией и амиотрофиями.

Малые симптомы заболевания

Прогрессирующая наружная офтальмоплегия

Подергивания мышц лица и языка при целенаправленных движениях (крупные фасцикуляции)

Симптом "выпученных глаз" - широко раскрытые глазные щели с неподвижными, фиксированными глазными яблоками (из-за офтальмоплегии и ретракции верхнего века).

Критерии диагноза

1.Дебют болезни в возрасте 20-60 лет

2.Сочетание мозжечковой атаксии с экстрапирамидными и пирамидными нарушениями, симптомами амиотрофий и явлениями моторно-сенсорной невропатии

3.Малые критерии болезни

Прогрессирующая наружная офтальмоплегия

Широко раскрытые глазные щели с фиксированными глазными яблоками

Крупные фасцикуляции мышц лица и языка

4.Прогрессирующее течение болезни с продолжительностью 20 лет и более

**1. При проведении КТ и МРТ обследований
выявляется расширение четвертого желудочка
при относительной сохранности мозжечка (коры
полушарий и червя) и варолиева моста**

**2. При проведении прямой ДНК диагностики
выявляется экспансия тринуклеотидных CAG-
повторов в локусе 14q24.3-q32**

Принципы лечения пациентов с наследственными атаксиями

На данном этапе развития современной медицины эффективные патогенетические методы лечения наследственных атаксий не разработаны.

Многочисленные попытки применения различных препаратов в лечении этой группы заболеваний до сих пор не оправдали возложенные на них ожидания.

В настоящее время применяют комплексное лечение наследственных атаксий, в схему которого входит применение общеукрепляющей и витаминотерапии, антиоксидантной и ноотропной терапии, а так же симптоматическое лечение.

Применяют физиотерапевтические методы лечения, лечебную физкультуру.

СПАСТИЧЕСКИЕ ПАРАПЛЕГИИ

СПАСТИЧЕСКИЕ ПАРАПЛЕГИИ

Дегенеративные заболевания ЦНС с преимущественным вовлечением пирамидной системы являются генетически гетерогенными и могут наследоваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и X-сцепленному рецессивному типам

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- ✘ По типу наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный
- ✘ По клинической картине: «чистая» спастическая параплегия или спастическая параплегия плюс
- ✘ По возрасту: в детском, в подростковом, во взрослом
- ✘ По мутации в определенном гене: описано более 50 мутаций.

Для аутосомно-доминантных генетических вариантов наследственной спастической параплегии характерна широкая вариабельность возраста дебюта клинической симптоматики - от первого до седьмого десятилетия жизни. Появление указанных дополнительных симптомов (которые обычно являются негрубыми и выявляются после многолетнего течения болезни) не противоречит диагнозу «чистой» спастической параплегии. В отдельных семьях описаны осложненные формы аутосомно-доминантной спастической параплегии, когда у больных нижний спастический парепарез сочетается с дегенерацией сетчатки, атрофией зрительных нервов, сенсорной невропатией, амиотрофиями, экстрапирамидными расстройствами, деменцией, эпилептическими припадками, нарушением пигментации кожи

К настоящему времени известны **8** самостоятельных генетических вариантов аутосомно-доминантных спастических параплегии, сцепленных со следующими хромосомами:

14q1.2-24.3 (SPG3)

2p21-24 (SPG4)

15q11.1 (SPG6)

8q24 (SPG8)

10q23.3-24.2 (SPG9)

12q13 (SPG10)

19q13.1 (SPG12)

2q24-34 (SPG13)

До настоящего времени в **кодирующей** области данного гена не выявлено ни одного клинически «немого» нуклеотидного полиморфизма; в связи с этим высказывается мнение, что **любые изменения в нуклеотидном составе гена являются патогенетически значимыми и могут приводить к развитию болезни** [Fonknechten N. et al, 2000]. Мутации в локусе SPG4 могут быть связанными с развитием не только «чистой» спастической параплегии (что наблюдается у большинства больных), но и синдромов, осложненных эпилептическими припадками и когнитивными нарушениями вплоть до деменции [Heinzlef O. et al., 1998; Fonknechten N. et al., 2000].

SPG4 является наиболее распространенным генетическим вариантом данных заболеваний. Соответствующий ген, получивший название **«спастин»**, был идентифицирован в 1999 году: он состоит из 17 экзонов и кодирует один из белков AAA-семейства (AAA-белки представляют собой АТФ-азы, обладающие разнообразными клеточными функциями) [Hazan J. et al., 1999]. Предполагается, что белок **спастин** является типичным белком-шапероном и имеет отношение к формированию белковых комплексов, критических для поддержания структурно-функциональной целостности длинных аксонов, составляющих кортикоспинальный тракт [Hazan J. et al., 1999]. ***Мутации в спастине приводят к повреждению цитоскелета и гибели наиболее дистальных отделов аксонов центральных мотонейронов, что и лежит в основе развития спастической параплегии.*** У больных SPG4 выявлено свыше 30 различных точковых мутаций, делеций и вставок, распределенных вдоль всей кодирующей части спастина [Hazan J. et al., 1999; Fonknechten N. et al, 2000].

ПАТОГЕНЕЗ

Выделяют четыре механизма:

- ✘ нарушения эмбрионального развития для гена SPG1 (страдает развитие аксонов нервных клеток в головном мозге, мозжечке, спинном мозге и на периферическом уровне; продукт гена L1CAM необходим для распознавания клеток и участвует в процессах нейрональной миграции, дифференциации клеток и росте аксонов);
- ✘ дефекты функционирования олигодендроглии для гена SPG2: (продукт гена PLP является компонентом миелина и необходим для созревания олигодендроцитов);
- ✘ митохондриальные нарушения для генов SPG7 и SPG13;
- ✘ нарушения внутриклеточного транспорта для генов SPG3, SPG4, SPG10 и др., причем некоторые гены сами являются транспортными протеинами.

Характерной особенностью **доминантных** форм наследственной спастической параплегии является весьма длительное субклиническое течение заболевания. Установлено, что почти четвертая часть всех носителей мутации в гене спастина являются на момент обследования асимптомными или, во всяком случае, не предъявляют никаких субъективных жалоб [Fonlсnechtsn N. et al., 2000].

Анализ клинико-генетических корреляций в семьях с аутосомно-доминантными спастическими параплегиями в целом показал отсутствие каких-либо существенных фенотипических различий между отдельными формами: ***в абсолютном большинстве семей, независимо от хромосомного локуса, имеет место клиническая картина «чистой» спастической параплегии.*** Специфический осложненный фенотип характерен лишь для формы SPG9: у этих больных нижний спастический парепарез сочетается с катарактой, гастроэзофагеальным рефлюксом и амиотрофиями [Seri M. et al., 1999]. Определенной особенностью формы SPG3 является более ранний возраст манифестации симптомов болезни (в среднем в обследованных семьях заболевание проявлялось в возрасте < 10 лет).

Патоморфологическая картина:

дегенерация длинных аксонов, входящих в пирамидные пути и средние столбы спинного мозга. Дегенерация больше выражена в терминальных частях аксонов.

Описано снижение числа нейронов в пятом слое моторной коры и базальных ганглиях головного мозга, в мозжечке, в переднем роге спинного мозга. В целом, патоморфологические изменения чрезвычайно разнообразны и зависят от типа СП.

Изолированная наследственная спастическая параплегия

Изолированная наследственная спастическая параплегия может наследоваться по *аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и X-сцепленному* типам наследования.

Заболевание начинается в любом возрасте.

Типичными первичными проявлениями болезни являются скованность при ходьбе, стягивающие судороги в мышцах ног, быстрая утомляемость при ходьбе и беге.

Иногда отмечается некоторая задержка моторного развития с поздним началом ходьбы у детей.

По мере прогрессирования заболевания походка больного приобретает типичный спастический характер и сама ходьба требует от больного значительных усилий.

При длительном течении процесса развиваются контрактуры и деформации стоп, выявляется резко выраженный поясничный лордоз.

Характерной особенностью изолированной наследственной спастической параплегии является заметное преобладание повышенного мышечного тонуса над снижением силы мышц.

Критерии диагноза

1. Дебют заболевания в любом возрасте
2. Спастический нижний парапарез с преобладанием спастических изменений над снижением силы мышц
3. Атрофические изменения на всем протяжении спинного мозга

Наследственная спастическая атаксия

Преимущественно спинальная форма наследственных атаксий, характеризующаяся сочетанием симптомов спиноцеребеллярной атаксии и признаков поражения пирамидного пути в виде мышечной спастичности.

Данный тип атаксий является генетически гетерогенным.

Выделяют аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный типы наследований.

Критерии диагноза

1. Дебют заболевания в возрасте 30-50 лет при аутосомно-доминантном типе наследования, первые годы жизни при аутосомно-рецессивном типе наследования и X-сцепленном типе наследования
2. Комбинация мозжечковой атаксии, пирамидной спастичности в ногах при отсутствии парезов
3. Непостоянные симптомы в виде дизартрии, атрофии зрительных нервов, дегенерации сетчатки, глазодвигательных расстройств
4. Атрофические изменения спинного мозга при проведении МРТ **обследования**
5. **Неуклонно прогрессирующее течение болезни с широко варьирующимся** темпом прогрессирования

Синдром Troyer **SPG20_13q13.3**

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, начинается в раннем детстве с задержки моторного и речевого развития.

В клинической картине отмечается прогрессирующий спастический парапарез, дистальные амиотрофии, дизартрия и псевдобульбарный синдром.

Тройер — фамилия первой из выявленных семей. Частота гена синдрома Тройер в популяции амишей составила 0,039; более 7,5% лиц в популяции — гетерозиготные носители мутации. Болезнь начинается в раннем детстве с задержки двигательного развития. Нарушено становление ходьбы, развивается и нарастает нижний спастический парапарез, рано формируются контрактуры суставов; к 3—4-му десятилетиям жизни ходьба утрачивается. Главная отличительная особенность — дистальная амиотрофия кистей (особенно области thenar, а также hypothenar и межкостных мышц) и стоп.. У большинства больных отмечена дизартрия, у некоторых — негрубая атаксия, слюнотечение, негрубое снижение интеллекта, низкорослость.

ЭНМГ - определяется умеренное снижение скорости проведения импульса по двигательным нервам и исчезновения потенциала действия чувствительных нервов.

МРТ- во многих случаях обнаружены изменения белого вещества, особенно перивентрикулярно в височно-теменных отделах.

Ген кодирует новый белок — спартин. Спартин состоит из 666 аминокислот и широко экспрессируется в ЦНС. Он имеет гомологию с некоторыми белками, участвующими в эндосомальном транспорте (такими как SNX15, VPS4 и др.), а также со спастином (см. форму SPG4),

Наследственная спастическая параплегия с задержкой психического развития

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется в раннем возрасте в виде задержки психомоторного развития в сочетании с нижним спастическим парапарезом.

У детей с данным синдромом могут отмечаться микроцефалия, легкие атрофии дистальных групп мышц, дизартрия.

Спаستическая атаксия Шарлевуа-Сажене́, рассматриваемая как «промежуточная» форма между наследственными атаксиями и наследственными спастическими параплегиями Ген, ответственный за развитие спастической атаксии Шарлевуа-Сажене́ (SACS), локализован в хромосомной области 13q11. Продукт гена — белок саксин

Тип наследования аутосомно-рецессивный

Описаны **семейные аутосомно-рецессивные случаи спастической симметричной формы детского церебрального паралича (ДЦП)**, и соответствующий генетический локус был картирован в области 2q24-25 [McHale D. et al., 1999]

Синдром Sjogren-Larsson (Синдром Шегрена-Ларссона)

своеобразная форма осложненной спастической параплегии, характеризующаяся непрогрессирующей спастичностью в сочетании с тяжелой умственной отсталостью и врожденным ихтиозом. Заболевание обусловлено мутациями гена жирной альдегид-дегидрогеназы (FALDH), расположенного на хромосоме 17p11.2 [De Laurenci V. et al., 1996].

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Клиническая картина заболевания складывается из сочетания нижней спастической параплегии с непрогрессирующим характером течения процесса, тяжелых психических дефектов и врожденных изменений кожи в виде различных форм ихтиоза).

Молекулярная диагностика синдрома Шегрена-Ларссона

обычно проводится на основании измерения активности жирной альдегид-дегидрогеназы в клетках крови и фибробластах и окончательно подтверждается при выявлении мутаций в гене FALDH [Rizzo W. et al., 1999]. Для остальных форм аутосомно-рецессивной спастической параплегии возможно проведение косвенной ДИК-диагностики у лиц из группы риска в небольшом числе информативных семей, для которых подтверждено сцепление с одним из известных хромосомных локусов (SPG5, SPG11, SPG14 и т.д.).

СИНДРОМ СИЛЬВЕРА.

Тип наследования.

Аутосомно-доминантный.

Гены, ответственные за развитие заболевания.

BSC12.

Ген расположен на хромосоме 11 в регионе 11q12.3.

Содержит 11 экзонов.

Мутации в данном гене приводят также к развитию врожденной генерализованной липодистрофии тип 2; дистальной врожденной моторной нейропатии тип V.

Наблюдаются амиотрофия и слабость дистальных отделов рук, быстрая утомляемость. Явления спастического парапареза выражены минимально.

Спаستическая параплегия Штрюмпеля

SPG3A 14q22.1 Autosomal dominant

Обусловлена дегенерацией пирамидных путей, тонких пучков и мозжечковых связей.

Тип наследования: частая форма – рецессивный, редкая – доминантный

Клиника

- ▶ Начальные признаки в возрасте 10-15 лет
- ▶ Нижняя спастическая параплегия с резким повышением тонуса, повышением сухожильных рефлексов, патологическими рефлексами, клонусами стоп и коленных чашечек
- ▶ Варусная установка стоп
- ▶ Симметричное поражение ног

Характерные признаки:

- ▶ Преобладание спастики над парезом
- ▶ Сохранение кожных рефлексов
- ▶ Отсутствие нарушения функции тазовых органов

Прямая ДНК-диагностика форм спастической параплегии SPG1, SPG2 и SPG7 проводится путем стандартных методов мутационного скрининга генов L1-CAM, PLP и параплегина (чаще всего с помощью предварительного SSCP-анализа отдельных экзонов и последующего секвенирования мутантных образцов). Ключевым условием для правильного выбора гена, подлежащего исследованию, является анализ клинической картины и типа наследования. Так, манифестация болезни исключительно у лиц мужского пола и отсутствие в родословной прямой передачи болезни от отца сыну свидетельствует об X-сцепленном рецессивном наследовании

ДИАГНОСТИКА

- ✘ Клиническая картина
- ✘ Семейный анамнез
- ✘ Молекулярно-генетическое исследование
- ✘ МРТ головного мозга необходима в основном для дифференциального диагноза (исключение лейкодистрофий), но иногда у больных обнаруживается атрофия коры головного мозга. МРТ спинного мозга демонстрирует его атрофию.
- ✘ Соматосенсорные вызванные потенциалы нижних конечностей показывают задержку проведения импульса по задним столбам спинного мозга.
- ✘ Кортиковые вызванные потенциалы демонстрируют значительное снижение скорости проведения по кортико-спинальному тракту и снижение амплитуды вызванных потенциалов.

Болезнь Шарко — Мари — Тута (ШМТ), или наследственная моторно-сенсорная нейропатия (НМСН) — [наследственная](#) периферическая нейропатия с хроническим прогрессирующим течением, при этой болезни больные страдают от слабости и [атрофии](#) мышц дистальных отделов конечностей, деформации стоп и кистей, наблюдается снижение сухожильных [рефлексов](#), изменение походки, потеря [чувствительности](#) в конечностях. В основе клинических проявлений болезни - поражение двигательных и чувствительных [периферических нервных волокон](#). Частота 1 на 2500 человек. Первое проявление болезни чаще всего происходит в подростковом возрасте или в раннем взрослом возрасте. Заболевание генетически крайне неоднородно, симптомы этой болезни могут быть вызваны [мутациями](#) в более чем двух десятках [генов](#), хотя большая часть заболеваний вызвана мутациями в генах [PMP22](#), MPZ, GJB1 и MFN2. Наследование чаще всего аутосомно-доминантное, может быть [аутосомно-рецессивным](#) и [X-сцепленным](#).

НЕВРАЛЬНАЯ АМИОТРОФИЯ ШАРКО-МАРИ-ТУТА

Существуют различные формы болезни Шарко — Мари — Тута. Основные формы имеют обозначения ШМТ1, ШМТ2, ШМТ3, ШМТН4, ШМТ5, ШМТ6, ШМТ-ДП, ШМТ-РП и ШМТХ.

Причиной ШМТ1 является нарушение [миелиновой](#) оболочки периферических нервов, эта форма называется миелінопатия и имеет несколько типов со сходными симптомами.

Наиболее распространённый тип ШМТ1А имеет аутосомно-доминантное наследование и вызван [дупликацией](#) участка короткого плеча [17-й хромосомы](#) (17p11.2). Этот участок несёт ген PMP22, кодирующий белок [PMP22](#), который является критическим компонентом миелиновой оболочки периферических нервных волокон. В результате дупликации и увеличения дозы гена количество производимого белка PMP22 также увеличивается, что приводит к структурным и функциональным нарушениям миелиновой оболочки.

ШМТ1В — заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, оно вызвано мутацией в гене [MPZ](#), который кодирует белок P0, который является ещё одним важным компонентом миелиновой оболочки.

Большинство мутаций, ведущих к развитию патологического [фенотипа](#), являются [точечными мутациями](#).

На сегодняшний день ученые выявили более 120 различных точечных мутаций в гене P0.

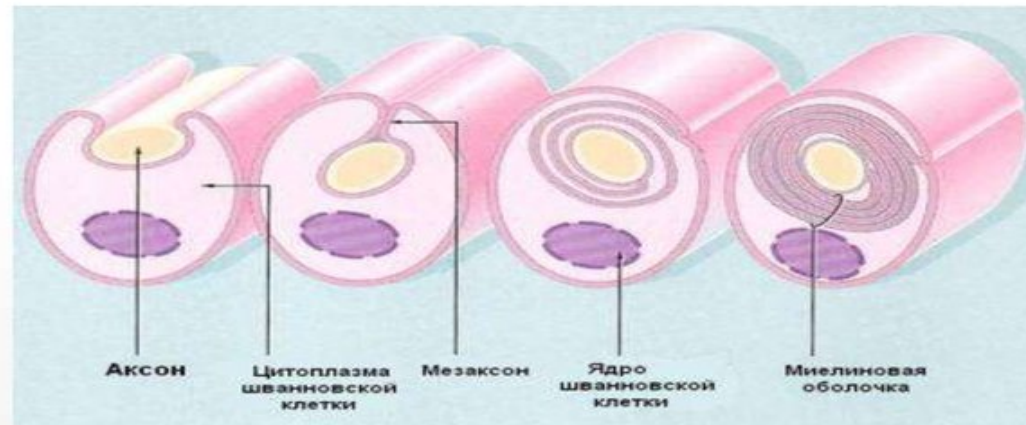
Менее распространённые ШМТ1С , ШМТ1D и ШМТ1F , вызваны мутациями в генах [LITAF](#), [EGR2](#) и [NEFL](#), соответственно.

Название	Тип наследования	Частота возникновения	Примечания
ШМТ 1 типа (ШМТ 1)	Аутосомно-доминантный	<p>Тип 1 встречается примерно у третьей части пациентов и является наиболее распространенным типом ШМТ.</p> <p>Клинические симптомы подтипов расстройства – аналогичны.</p>	<p>Возникает из-за демиелинизации, которая может быть обнаружена путем измерения скорости нервной проводимости.</p> <p>Анатомические изменения непосредственно поражают миелиновую оболочку, а позже меняют деятельность аксонов. В районах центральной демиелинизации, скорость импульса снижается. Продолжение замедляет скорость проведения по сегменту нерва.</p>
ШМТ 2 типа (ШМТ 2)	Аутосомно-доминантный (кроме ШМТ2В1)	2 тип болезни поражает около 20–40% пациентов.	<p>Главное влияние болезнь осуществляет на аксон. Средняя скорость нервной проводимости немного ниже нормы, но в целом выше 38 м/с.</p> <p>2 тип болезни Шарко-Мари-Тута (ШМТ2) поражает нижние конечности больше, чем верхние. Этот тип заболевания часто клинически менее трудный чем ШМТ1.</p>

ШМТ 3 типа (ШМТ 3)	Аутосомно-рецессивный	Этот тип болезни встречался только в нескольких пациентах	
ШМТ 4 типа (ШМТ 4)	Аутосомно-рецессивный	Этот тип проявляется в очень малого количества пациентов.	
ШМТ X-сцепленная (ШМТ X)	X-сцепленный доминантный (только ШМТХ1)	ШМТ X поражает около 10-20% пациентов.	<p>Примерно 10% X-сцепленных ШМТ пациентов имеют формы расстройства, которые несколько отличаются от ШМТХ.</p> <p>Однако исследование, опубликованное в 1997 году показывает, что 32 мутации гена коннексина (интегральный мембранный белок), связанные с этим типом болезни, могут быть более распространены, чем считалось ранее.</p>

Причины возникновения

Увеличение экспрессии белка PMP22 приводит к нарушению миелинизации нервных волокон. Шванновские клетки не образуют многослойный компактный миелин, а группируются вокруг осевого цилиндра, наслаиваясь друг на друга, подобно чешуйкам луковицы. Это сопровождается пролиферацией эндоневральных соединительнотканых элементов, что приводит к существенному утолщению нерва и нарушению процессов проведения электрического импульса. Итогом этих нарушений является замедление электрической импульсации и трофики мышц.



Патогенез

Выделяют следующие виды болезни:

· первичная демиелинизирующая нейропатия (ШМТ1, ШМТ3, и ШМТ4) - развивается вследствие сегментарной демиелинизации и ремиелинизации, концентрического роста шванновских клеток (гипертрофическая невропатия);

· первичная аксональная нейропатия (ШМТ2) - определяется дегенерация аксонов; X-сцепленный тип.

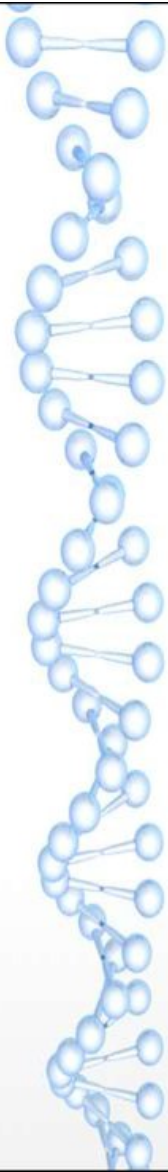
· При повреждении миелиновой оболочки и/или аксона периферических нервов нарушаются все виды чувствительности и развивается вторичное поражение мышц, включая мышечную слабость и мышечную атрофию.



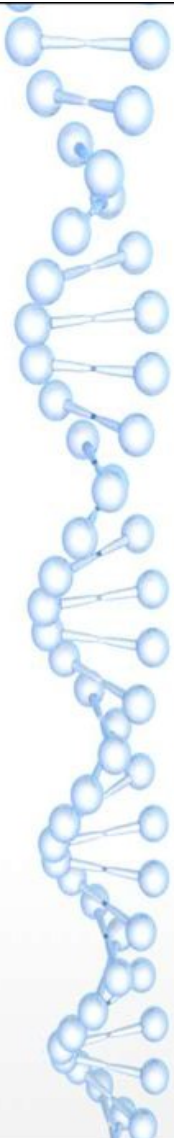
СИМПТОМЫ

I тип:

начало в среднем детском возрасте;
постепенно нарастает слабость в пораженных мышцах;
становится заметным, что мышцы стоп и голеней уменьшились в объеме (атрофия мышц);
изменяется форма конечностей: форма ног начинает напоминать вид «перевернутой бутылки шампанского» (так называемые «ноги аиста»);
формируется сгибательная деформация стоп (сначала стопы могут приобретать высокий свод, затем формируется так называемая «полая стопа»);



СИМПТОМЫ



сухожильные рефлексy снижаются и исчезают;
утолщённые нервы иногда доступны пальпации;
затрудняется ходьба: стоять и ходить на носках
и/или пятках становится практически невозможно;
позднее (чаще примерно через 10 лет после
появления первых симптомов) в патологический
процесс вовлекаются руки (кисти и предплечья) - в
них происходят те же изменения, что и в ногах, с
формированием деформации по типу «когтистых
лап»;

СИМПТОМЫ

иногда появляется неконтролируемая дрожь в пальцах кистей (постуральный или постурально-кинетический тремор);

возможно искривление позвоночника (сколиоз или кифосколиоз) за счет вовлечения в атрофический процесс мышц туловища.

Заболевание не ограничивает ни репродуктивную функцию, ни продолжительность жизни.

БОЛЕЗНЬ ШАРКО – МАРИ – ТУТА



Симптомы

II тип:

Начало мышечной слабости в возрасте 16-30 лет

Заболевание прогрессирует медленнее, чем болезнь Шарко-Мари-Тута I типа.



Принципы лечения

- Метаболическая терапия
- Улучшение нервно-мышечного проведения
- Улучшение микроциркуляции
- Витаминотерапия
- ЛФК
- Физиотерапия
- Ортопедическое лечение

Прогноз

Прогноз зависит от конкретного типа БШМТ, также от гомо- или гетерозиготности (гомозиготы болеют тяжелее), однако в целом благоприятный