

ДОФА-зависимая ДИСТОНИЯ



Выполнено: Шумейко А.
П.

студенткой МБФ 406

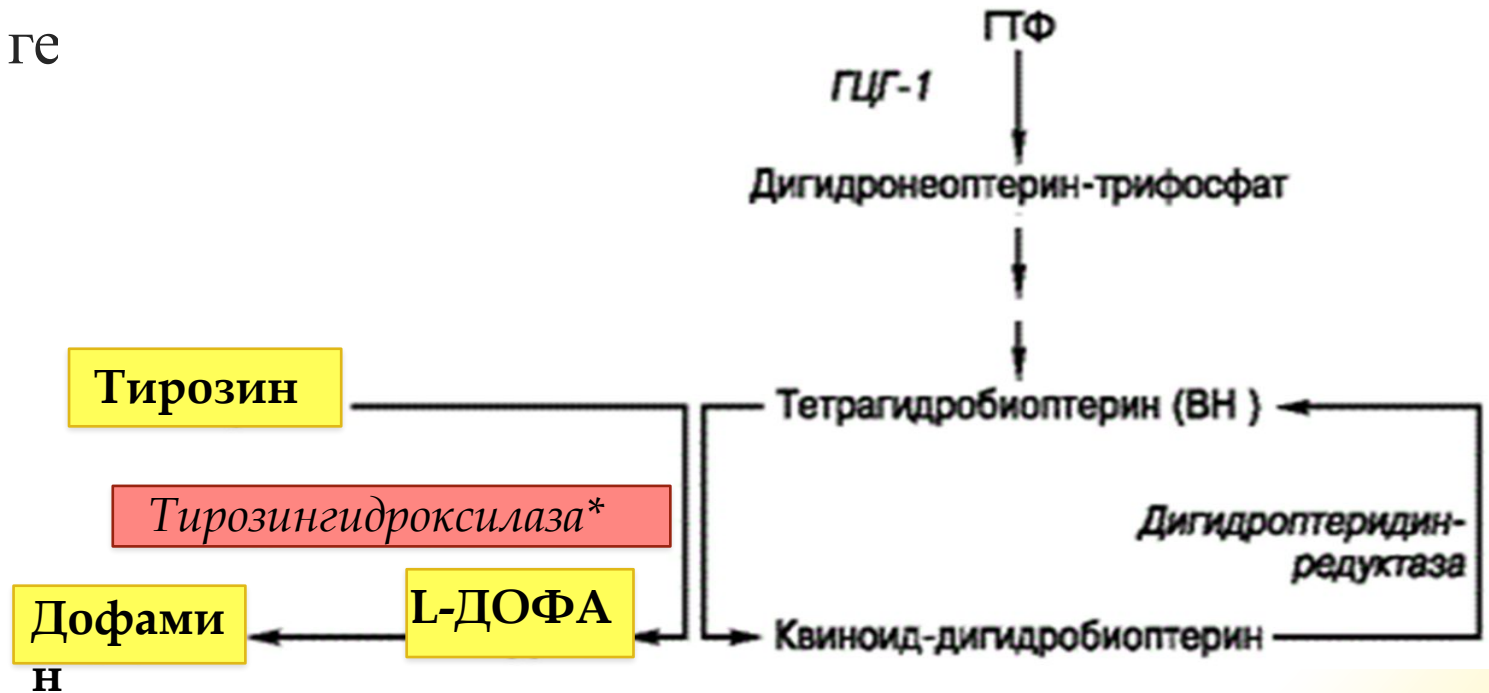
Проверено:

к.м.н. асс. Молчановой Е.
В.



Дофа-зависимая рецессивная ДИСТОНИЯ

- Тип наследования: АР
- Вызывается точковой мутацией Gln381Lys
- Ген: TH
- Продукт ге





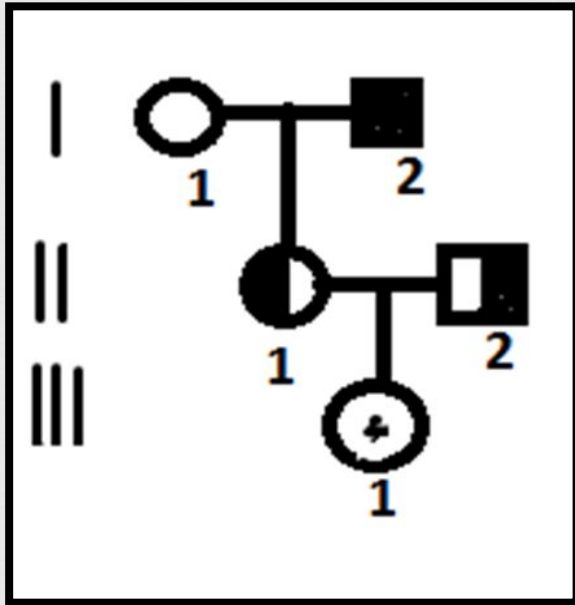


Клинический случай



- К врачу обратились родители девочки, которая до 3-х лет развивалась нормально. Позже родителями были замечены у нее странные непроизвольные движения правой ноги, которые не имели функционального назначения. Еще позднее это явление появилось на правой руке. Походка была слегка атипичной. Также у нее замечены трудности при самообслуживании, раздражительность, снижение условных рефлексов. К вечеру наблюдалось ухудшение симптомов. Родители ребенка здоровы. Необходимо установить диагноз и узнать вероятность рождения 2 ребенка здоровым.

Для доказательства семейного характера наследования заболевания был проведен генеалогический анализ.



- В ходе него было установлено, что дедушка (I2) ребенка по материнской линии имел тремор, сколиоз, страдал расстройством сна и трудности в проявлении эмоций. Информации о родителях отца не имелось. Таким образом предполагается, что девочка (III1) получила два рецессивных аллеля по одному от каждого родителя, которые имеют фенотипическую норму, но генетически являются гетерозиготами по гену болезни. Матери (II1) рецессивный аллель достался от ее отца (I2), который являлся гомозиготой по мутантному аллелю. Можно предположить, что в поколениях отца (II2) девочки тоже имелись случаи этого заболевания.

Диагностика заболевания




- Биохимический анализ
- Компьютерные методы диагностики
- Молекулярно-генетические исследования

Биохимический анализ



- ✓ В ходе биохимического анализа мочи выявлено снижение уровня катехоламинов (ДОФА, дофамина и др.) относительно их нормальных значений: 80 пг/мл при норме около 140 пг/мл.
- ✓ Другие показатели находились в пределах их физиологических норм.

Компьютерные методы диагностики



○ Электромиография

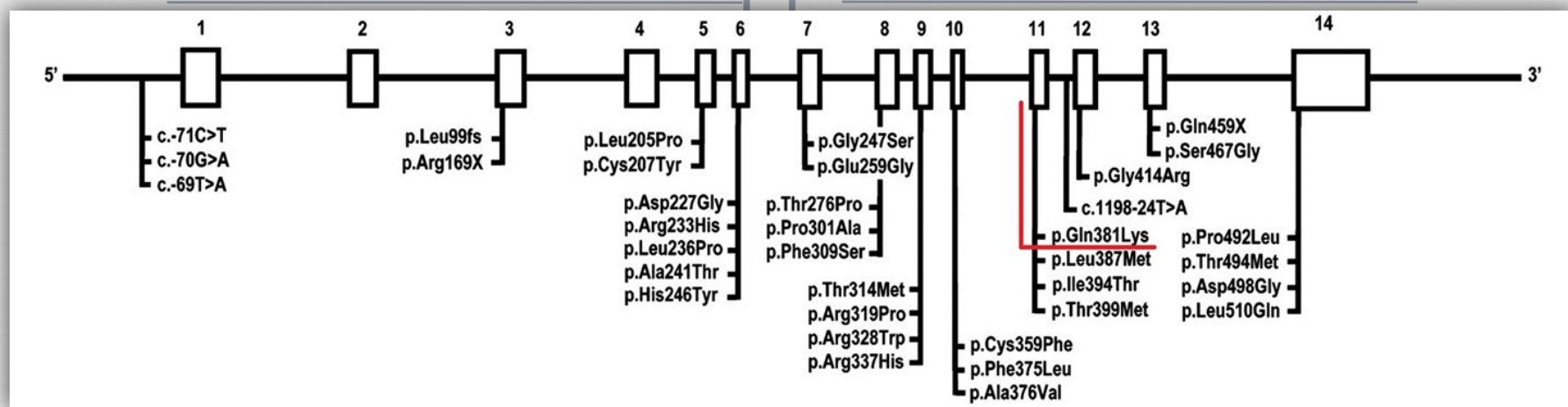
-не обнаруживаются мышечные или невральные нарушения. Регистрировались экстрапирамидные нарушения мышечного тонуса в конечностях – особенно в передних мышцах голени и четырехглавой мышце бедра. Начало произвольного сокращения отсрочено, полное сокращение занимало больше времени, чем в норме. При контрольной ЭМГ после приема леводопы патология не проявлялась.

○ Электроэнцефалограмма

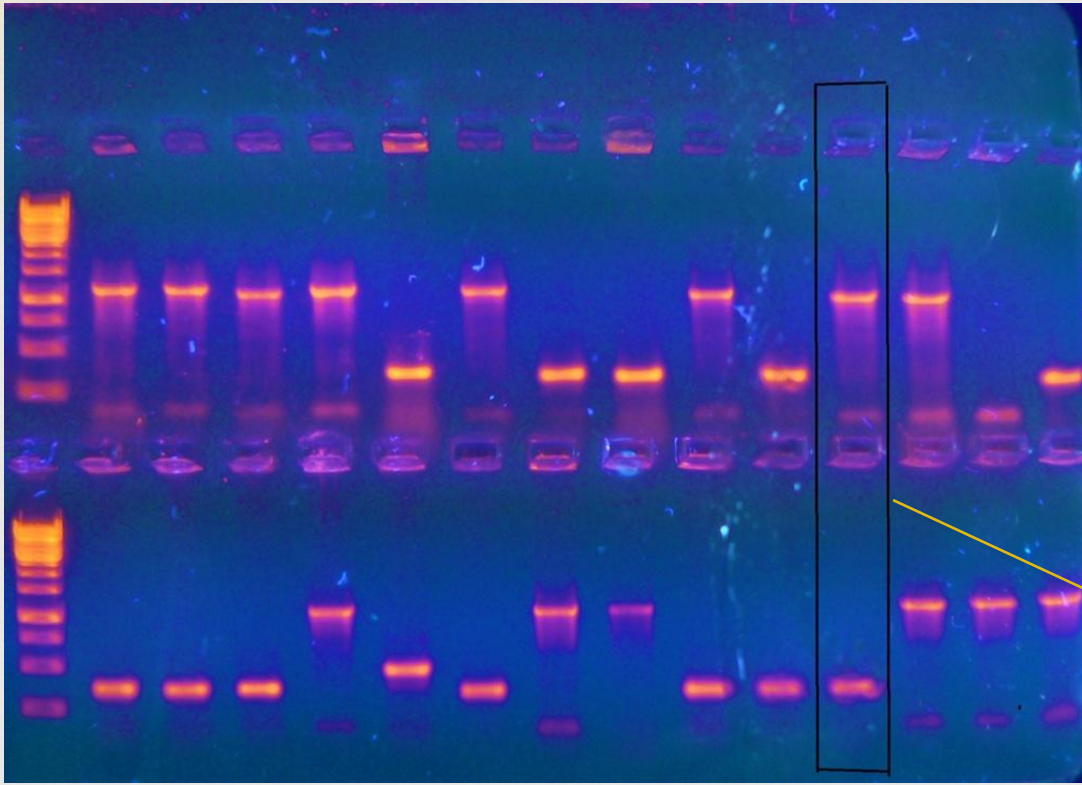


При видео-ЭЭГ-мониторинге ночного сна отмечается два вида движений туловища: генерализованные тонические сокращения аксиальной мускулатуры длительностью более 2 с и быстрые фазические движения или вздрагивания длительностью 0,5 с или меньше. На фоне депривации сна эти движения усиливаются. На фоне терапии леводопой частота движений во сне не меняется, но восстанавливается цикличность сна. При видео-ЭЭГ-мониторинге ночного сна данные электрической активности мозга сопоставляют с двигательной активностью конечностей, век и т.д.

Молекулярно-генетические исследования



Для выявления наличия точковых мутаций в гене TN применяется метод прямой ДНК-диагностики. У пробанда выделяют ДНК из венозной крови путем фенол-хлороформной экстракции. Затем проводят амплификацию молекулы ДНК методом ПЦР. Фрагменты, т.е все 14 экзонов гена TN исследуют методом SSCP.



На дорожке 11 в гель-электрофорез видно изменение электрофоретической подвижности одноцепочечного фрагмента 11 экзона с миссенс мутацией относительно того же экзона без мутации. Визуализация посредством облучения ультрафиолетом с длиной волны 312нм.

Вывод

Таким образом, в ходе биохимического анализа мы установили:

1. уменьшение уровня катехоламинов в моче
2. при компьютерных методах исследования обнаружили характерные мышечные нарушения
3. генеалогический анализ показал нам, что заболевание не было спорадическим случаем, а является унаследованным; и генетический анализ установил факт мутации в 11 экзоне гена тирозингидроксилазы.

На основании полученных данных можно точно сказать, что у девочки имеется ДОФА – зависящая дистония с АР типом наследования, лекарственная терапия которой сводится к приему препарата Леводопы, после чего наблюдается быстрое и длительное улучшение. Что же касается вероятности рождения 2 ребенка здоровым, то она составляет 75%.