

Аутосомно-доминантная ДОФА-зависимая ДИСТОНИЯ

Номер статьи: ORPHA 98808

Резюме

Аутосомно-доминантная ДОФА-зависимая дистония (DYT5a) - это редкое нейрометаболическое заболевание, которое характеризуется начинающейся в детстве дистонией, при которой эффективное и длительное действие оказывает леводопа (L-дофа) в низких дозах, в более старшем возрасте может сопровождаться явлениями паркинсонизма.

Согласно оценкам распространенность дофа-зависимой дистонии (ДЗД, см. соответствующий термин) в Европе составляет от 1:1 000 000 до 1:200 000. DYT5a встречается чаще, чем аутосомно-рецессивная ДЗД (DYT5b; см. соответствующий термин).

Заболевание обычно дебютирует в детском возрасте (в среднем в 6 лет); девочки заболевают в 2-4 раза чаще мальчиков. В момент дебюта, как правило, отмечается дистония мышц ног, чаще всего со сгибанием и супинацией стопы (конско-варусная стопа), что приводит к нарушениям походки (ребенок спотыкается и падает), с колебаниями в течение суток - вечером наблюдается нарастание симптомов, утром, после сна, наступает улучшение. Обострение симптомов могут вызвать также физические нагрузки. В редких случаях наблюдаются дистония мышц рук, постуральный тремор кистей, замедление движений (брадикинезия) или спастическая кривошея. У многих больных при обследовании выявляют усиление сухожильных рефлексов и/или дистоническое разгибание больших пальцев ног. Заболевание, как правило, прогрессирует до генерализованной дистонии, а у некоторых больных, особенно при дебюте заболевания в подростковом возрасте или позднее, развивается также паркинсонизм (проявляется брадикинезией, мышечной ригидностью и тремором, главным образом постуральным). При более позднем дебюте заболевания его проявления выражены слабее. В редких случаях описаны депрессия, тревожность, нарушения сна и навязчивые состояния. Без лечения у взрослых могут развиваться контрактуры суставов.

DYT5a обусловлена мутациями гена *GCH1* (расположение: 14q22.1-q22.2), кодирующего ГТФ-циклогидролазу 1 (GTPCH1), фермент, необходимый для синтеза тетрагидробиоптерина (кофактор тирозин-гидролазы, фермента, катализирующего лимитирующую стадию биосинтеза допамина).

Диагноз ставится на основании наличия характерных симптомов и наступления резкого, стабильного улучшения при назначении внутрь L-дофы в низких дозах. Для больных характерны сниженные уровни общего биоптерина, а также неоптерина в спинномозговой жидкости (СМЖ). Снижена также активность GTPCH1 в клетках крови. При молекулярно-генетической диагностике выявляется мутация гена *GCH1*.



Дифференциальный диагноз проводят с другими формами ДЗД (например, аутосомно-рецессивной ДЗД), спастической кривошеей с ранним началом, миоклонической дистонией, гиперфенилаланинемией, наследственной спастической параплегией, паркинсонизмом с ранним началом (см. соответствующие термины) и ДЦП.

В семьях с установленным наличием мутации гена *GCH1* возможно проведение пренатальной диагностики.

DYT5a наследуется аутосомно-доминантно, но благодаря связанной с полом неполной пенетрантности не у всех носителей мутации имеются проявления заболевания. Примерно у 30-50% больных ДЗД случаи дистонии в семейном анамнезе отсутствуют. Кроме того, возможны мутации соответствующего гена *d novo*.

При данной форме дистонии эффективное и длительное действие оказывает L-дофа. Предложенная в настоящее время начальная доза L-дофы (в сочетании с ингибитором декарбоксилазы) составляет для детей 25 мг или менее 1 раз в сутки, а для взрослых 50 мг 1-2 раза в сутки. При необходимости дозу можно постепенно повышать; оптимальная или максимальная доза составляет обычно 10-20 мг/кг/сут. Если после назначения L-дофы развиваются дискинезии, дозу препарата следует снизить. Лечение пожизненное; ослабление симптомов обычно отмечается через несколько недель или месяцев после начала лечения.

Продолжительность жизни больных не снижена; как правило, при терапии L-дофой наблюдается полное или практически полное исчезновение симптомов.

Рецензент документа оригинала

- o Dr. Christoph Kamm

Последнее обновление: Ноябрь 2013

Переведено: БСП «Настоящее будущее»

Рецензент документа перевода: Журкова Н.В.

Переведено: Декабрь 2014

Данная статья была переведена при финансовой поддержке ЗАО «Рош-Москва» и Межрегиональной благотворительной общественной организации инвалидов «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»



Настоящий документ представлен исключительно в информационных целях. Материал никоим образом не предназначен для замены профессиональной медицинской помощи квалифицированными специалистами и не должен быть использован в качестве основы для диагностики или лечения.

