

Neuro-genetika

2017. 05. 10.

Sebők Ágnes

Öröklődő betegségek - felnőttkor

Miért?

Mikor?

Mit és hogyan?

Öröklődő neurológiai betegségek – Felnőttkori kezdettel

■ Mozgászavarok:

- M. Wilson
- Huntington-Chorea
- SCAs (Spinocerebelláris ataxiák)

■ Polyneuropathiák:

- CMT
- Porphyria
- (Fabry)

■ Myopathiák:

- Becker
- Myotoniás Dystrophia
- FSHD
- Pompe

■ Akut zavartság, hypnoid tudatzavar

- Urea-ciklus betegségek

■ Stroke-szindrómák

- Fabry
- MERF

■ Epilepszia-szindrómák

■ Demencia

- NPC (Niemann-Pick C)

Ritka (öröklődő) betegségek

Miért fontos ezekre a betegségekre is gondolni?

1. Diagnosztika

- Felesleges vizsgálatok megelőzése
- Prognózis
- Családtervezés

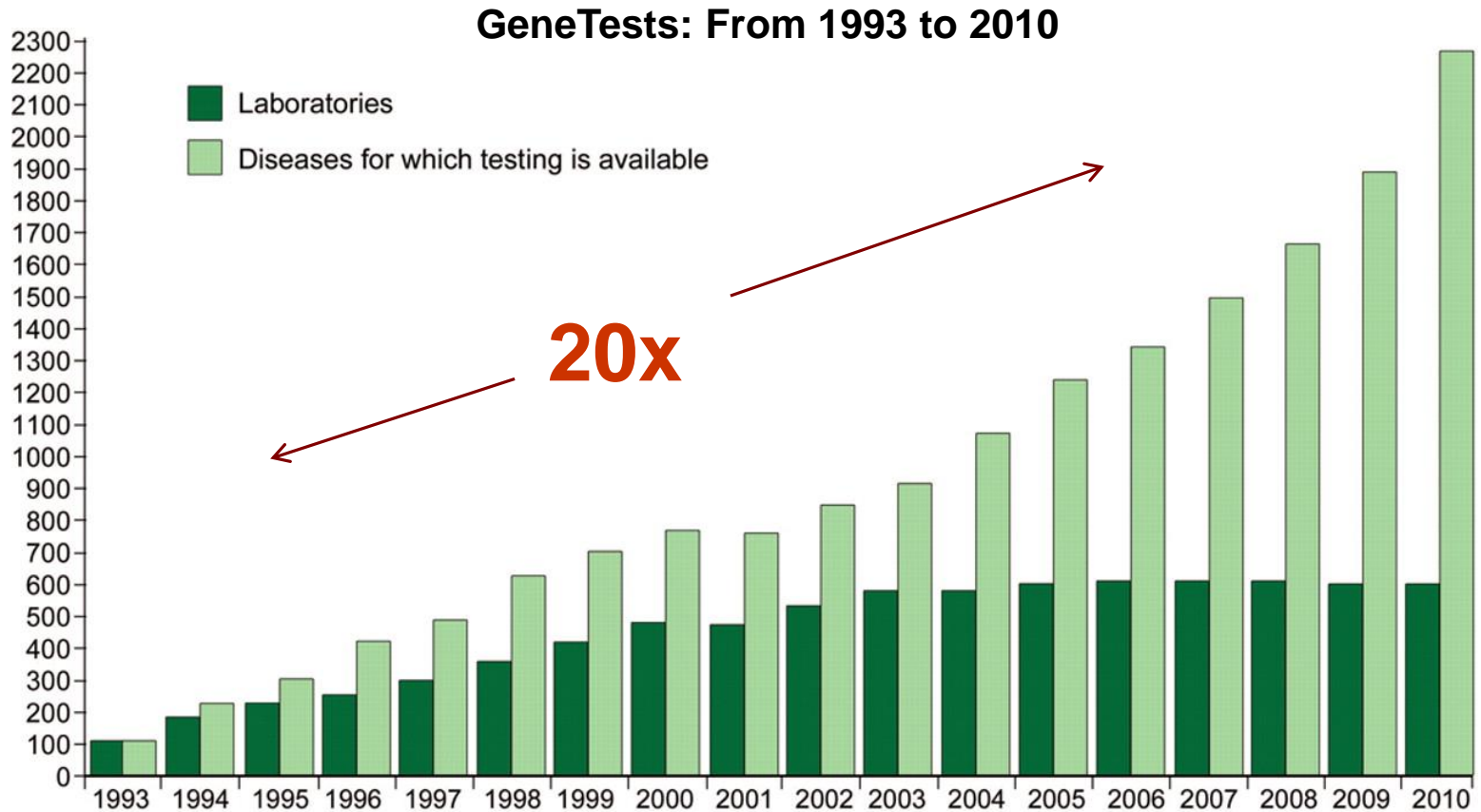
2. Terápia lehetséges!

- Enzimpótló terápia(Pompe, Fabry stb.)
- Metabolikus/Szubsztrát-redukciós t. (Niemann-Pick C, CTX)
- Tüneti t. (Generalizált Dystonia -DBS)

3. Gondozás

- Myotoniás Dystrophia: Izom + Multiszisztémás
 - Ritmuszavar: Holter, pacemaker
 - Cataracta
 - Gyógytorna
- Neurofibromatosis:
 - Malignus Transformáció (5-10%)

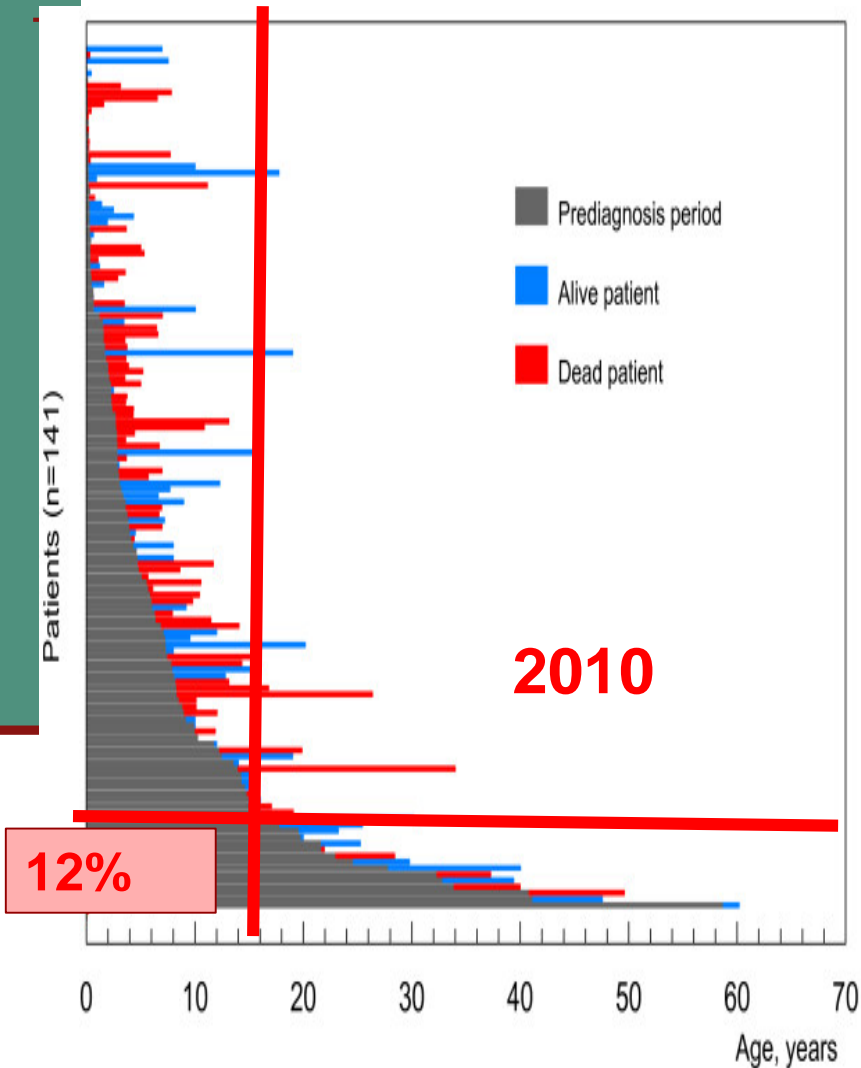
Mert lehetséges...



Data source:  Tests database (2010/www.genetests.org)

Jayadev S et al. *Neurol Clin Pract* 2011;1:41-48

A diagnózis ideje – Milyen idős a beteg?



NPC betegek, akiket 15 éves kor felett diagnosztizáltak:

2010, francia cohort (141 Pat.):

12%

2013, nemzetközi cohort:

(163 Pat.)

28%



Öröklött betegség \neq Gyermekbetegség

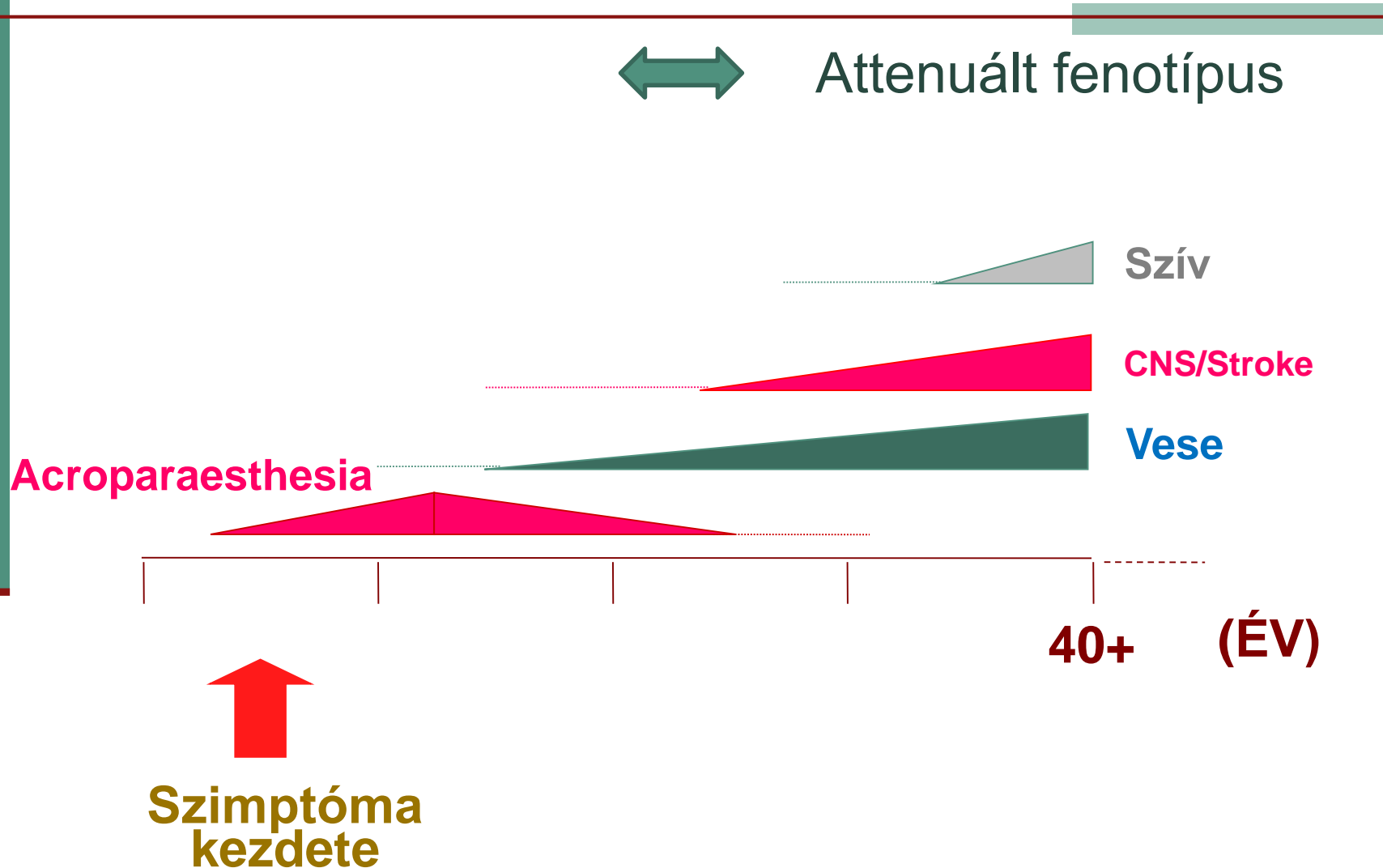
- Az enyhe fenotípus akár a 70-es években adhat először tünetet!
- **Többet tudunk** ezekről a betegségekről
 - Enyhébb formákat is felismerünk (Labor)
 - Speciális tünetek mint „red flags”
 - Pl.: vertikális tekintésgyengeség: Niemann-Pick C
 - Horizontális tekintésgyengeség: Gaucher
- Egyre több gyermekkorban diagnosztizált beteg éri meg a felnőttkort
- A késő formák esetében **speciális tünetek** lehetségesek!

Különböző tünetek az egyes korcsoportokban

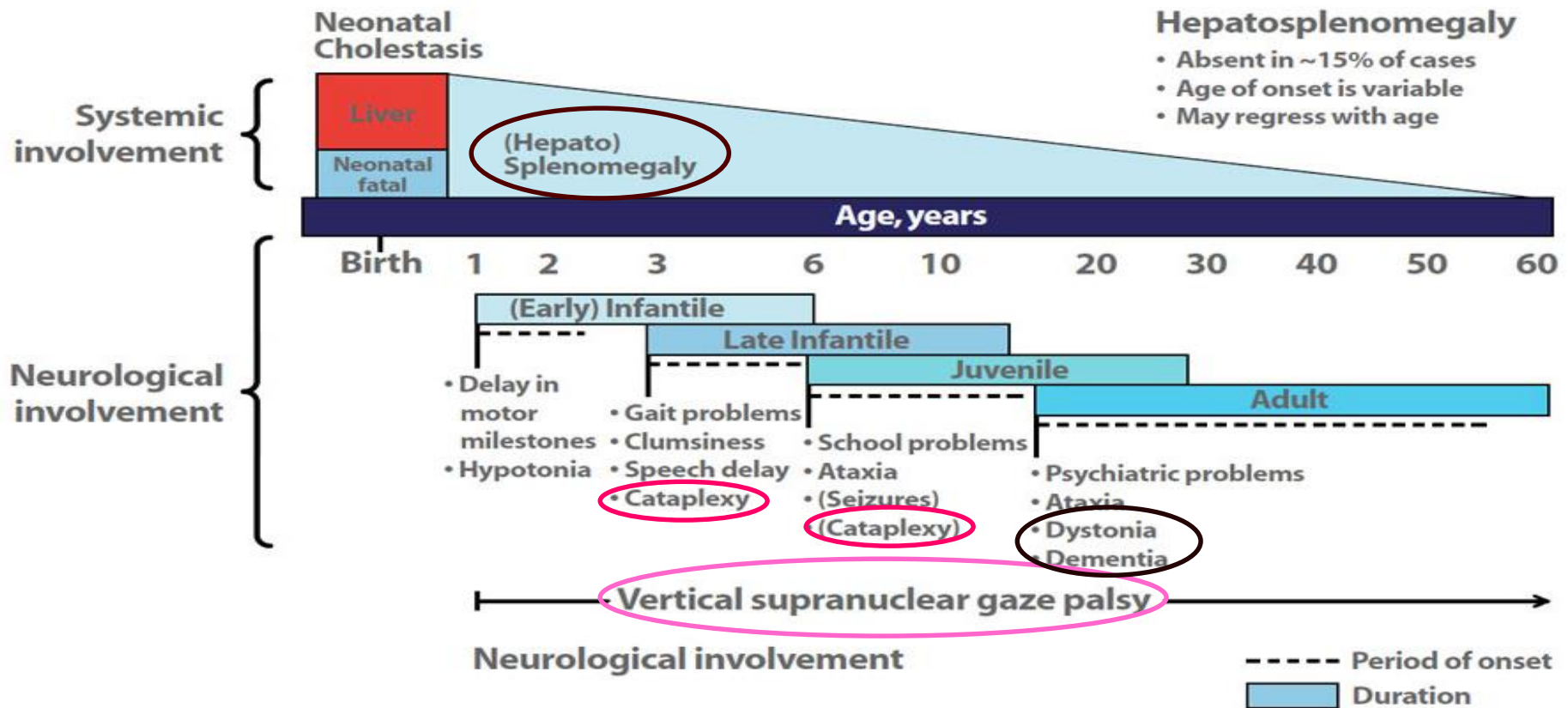
- A későn manifesztálódó formákban speciális tünetek lehetnek!
- A tünetek korspecifikusak

Példa: Fabry-betegség

Tünetek az egyes korcsoportokban



Példa: Niemann-Pick C– Tünetek az egyes korcsoportokban





HEREDITER NEUROPATHIÁK

Hereditær Neuropathiák

- Prevalencia magas: 17–40:100.000 !
- Kezdet: 1-7. dekád!

Mikor lehet öröklődő?

- Lassan kialakuló izomgyengeség, atrophia – disztálisan
- Distalis kezdetű szenzoros tünet
- Magas lábboltozat
- „gólyaláb”
- **Plusz-tünet:** Skoliosis, hangszalagbénulás, látás-zavar, hypacusis, ataxia, stb.
- **Családi anamnézis poz.**



Abb.: Atrophie der kleinen Handmuskeln bei einem Patienten mit x-chromosomal vererbter hereditärer Polyneuropathie (CMTX-Syndrom)



A hereditær neuropathiák beosztása

1. **Demyelinizációs vagy axonális (intermed)?**
2. Domináns, recesszív vagy X?
3. Szenzoros, motoros vagy kevert?
4. Egyéb tünetek?

ENG

- **CMT1 : demyelinizációs** forma: a motoros vezetési sebesség csökken
- **CMT2: axonális forma:**
A motoros amplitúdó csökken (CMAP)

CMT1 : demyelinizációs

■ CMT1A:

- 70-90% az összes demyelin.-ból
- **PMP22** duplikáció

- AD

■ CMT1B:

- **MPZ**

- AD

■ CMT X:

- **Connexin22**

- XR

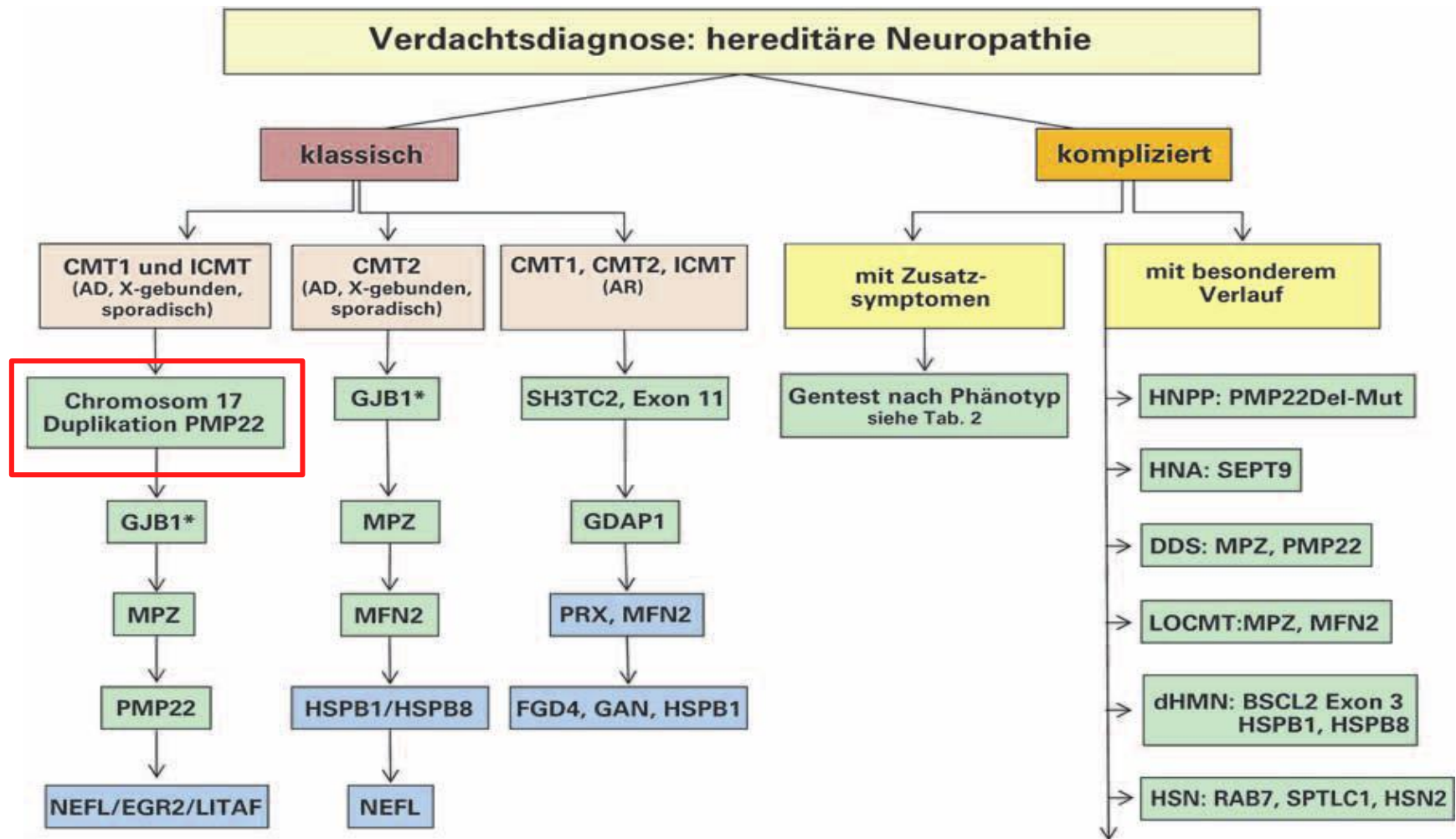


- Kezdet: 20-as évek
- Vegetatív tünet gyakori
- Élethossz normális
- Ritkán jut el a kerekesszélig

CMT2 : axonalis forma

- Lassabb progresszió
- Ritkán szenzoros
- AD, ritkán AR

Diagnostik algorithmus



Akut (paroxizmális) neuropáthia – Porphyria

- **Hasi görcsök (Kólika):** nem mindig van!
- **Sensomotoros, (axonalis) neuropathia**
 - **Proximalis**, karok jobban érintettek!
 - Autonóm tünetek
 - Javulás: hetek-hónapok alatt
- **Centrális tünetek lehetségesek:**
 - Delirium, psychosis, epilepszia, mozgászavar
- Hyponatraemia

AD

Paroxizmalis tünetek – provokál:

- Gyógyszer: Ösztrogén, Carbamazepine, Valproát
- Alkohol, Diéta
- Hormonális változások - terhesség!

Akute (Paroxysmalis)

Neuropathia – Porphyria

■ **Diagnosis:**

- Vizelet sötét vörösbarna
- Porphyrin-származékok a vizeletben

■ **Therapia:**

- Akut: Glukóz infúzió, Hamatin
- Chr: Neuropatiás fájdalom: gabapentin

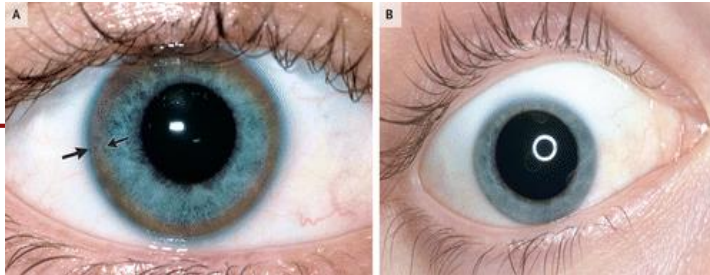
Polyneropathia fájdalmas paroxysmusokkal: **Fabry-betegség**

■ **Acroparaesthesia:**

- Fájdalmas, villámcsapás-szerű vagy villanyozó fájdalmak, főleg az acrá-kon – lancináló fájdalom
- Főleg gyermekkor
- később: veseelégtelenség, stroke, demencia

■ **Therapia:** enzimpótlás

XR



Mozgászavarok

- Huntington-Chorea
 - M. Wilson
 - SCA (Spinocerebellare Ataxien)
 - Hereditäre Ataxien (Friedreich, NPC)
 - Dystonien
- Usw.

Mozgászavarok – **mikor** gondoljunk öröklődő okra?

dystonia, ataxia, myoclonus, parkinsonismus

- Első tünetek gyermekkorban
- **Akut/szubakut** kezdet lehetséges
- **Több különböző mozgászavar együtt** (pl. ataxia und dystonia)
- **Más szervek érintettek lehetnek/voltak**
- Pozitív családi anamnézis

Wilson-betegség

■ Neurológiai tünetek - mozgászavar

- Tremor (nyugalmi-, Intenciós-) - 50%
- Chorea (15%)
- Parkinsonismus
- Ataxia

■ Pszichiátriai tünetek

(kezdeti tünetként– 10-20%)

- Demencia
- viselkedészavar
- Emocionális labilitás, depresszió
- Pszichózis

■ Hepatopathia

Minden

50 alatti

**Mozgászavaros betegnél
gondoljunk**

Wilson-kórra!

Wilson-Betegség



Kayser-Fleischer gyűrű

a neuropszichiátria tünetekkel jelentkező betegek **98%**

réslámpa

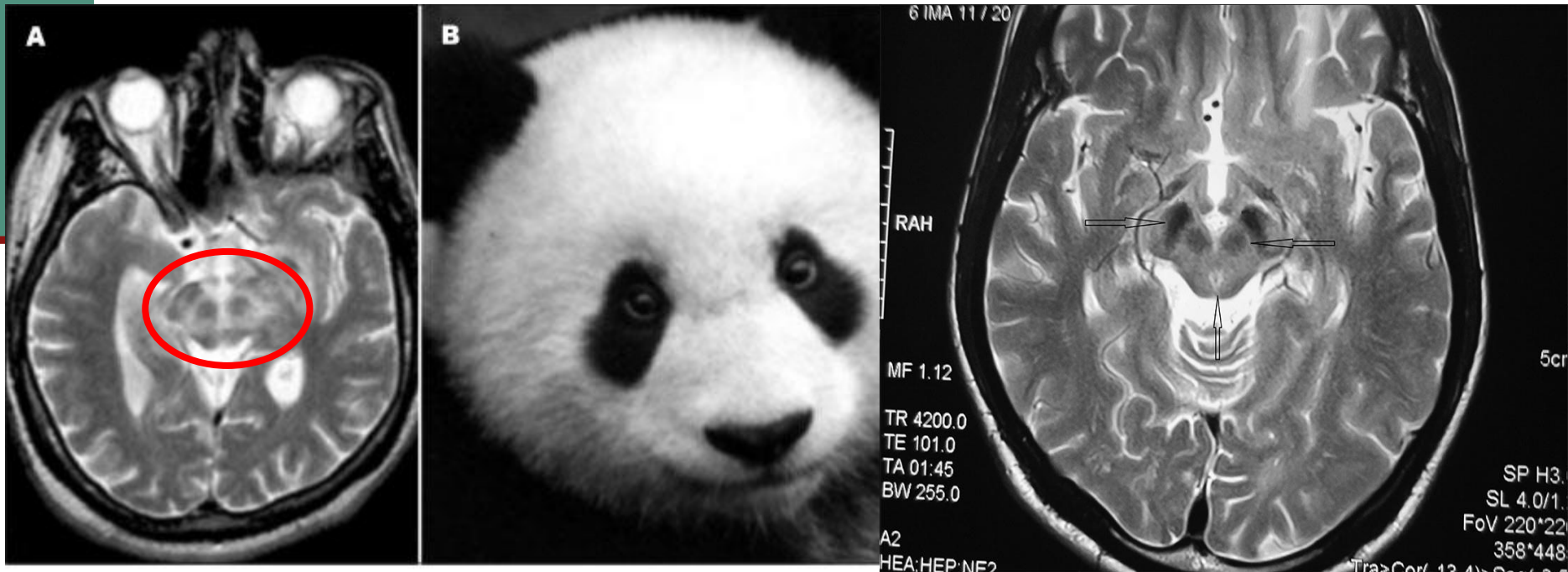
A: előtte

B: terápia után (D-Penicillamin)

Wilson-betegség - MRI

„Face of the giant panda“

Mesencephalon



Wilson-betegség - Labor

- Teljes réz a szérumban ↓
 - (szabad réz magas!)
- Se **coeruloplasmin** (Transport-Protein) ↓
- Emelkedett **rézkiválasztás a 24 h. gyűjtött vizeletben** ↑
- Emelkedett **rézkiválasztás D-Penicillamin után** ↑↑↑

Wilson-betegség –Pathophysiologia

- Gén: Réztranszporter ATP-áz (főleg májban)
- Az epébe való energiafüggő rézkiválasztás zavara
- Az intracelluláris rézsint másodlagos emelkedése máj, vese, **Basalis ggl.**

- **AR**

Wilson-betegség –Terápia

- **D-Penicillamin** - réz-kelátor AS, a renális rézkiválasztás növelése
- **cink** – Réz-reabszorpció csökkentése a bélben
- Trientine – kelátor

- (májtranszplantáció)

- **Prognózis:** a tünetek stabilizálódása/javulása

Eset - példa

Több különböző
mozgászavar
(ataxia, dystonia,,)

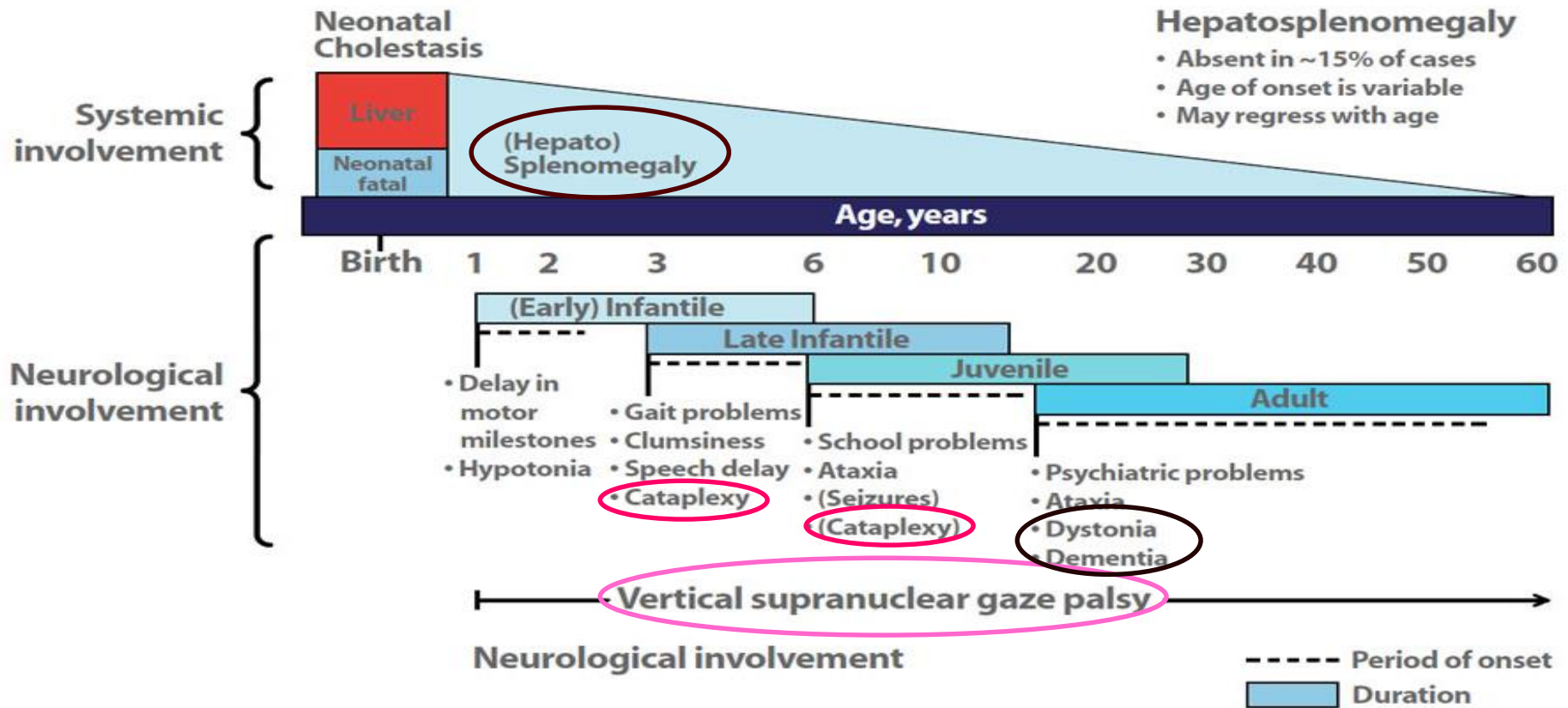
- 35 éves ffi.
- Kezdet a 30-as évek elején:
 - Ügyetlenebb a keze
 - Gyakran „félre lép” – főleg lépcsőn lefelé
 - Dysarthria, nyelészavar
 - memóriazavar
- cerebelláris ataxia, dysarthria, dysphagia, dystonia,
- **Vertikális tekintészavar**
- Demencia
- Anamnesis: Hepatosplenomegalia – kisgyermekkorban

Speciális tünet

Más szervek is
érintettek

Niemann-Pick C

Tünetek



Vertikális tekintésbénulás



VOR ↑



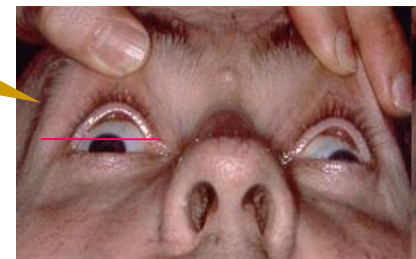
pislant!

top-of-the-basilar syndrome

bilateral paramedian thalamic artery infarctions



VOR ↓



Niemann Pick C

- Az intracellularis lipidmetabolismus zavara
- Therapia nélkül: halál ~ 10 évvel az első neuropszichiátriai tünetek után

- **Terápialehetőség:**

Metabolikus/Szubsztrátredukciós t.



a tünetek stabilizálódása

Stroke

- öröklött?
- **mikor** gondoljunk erre ????

Juvenilis stroke

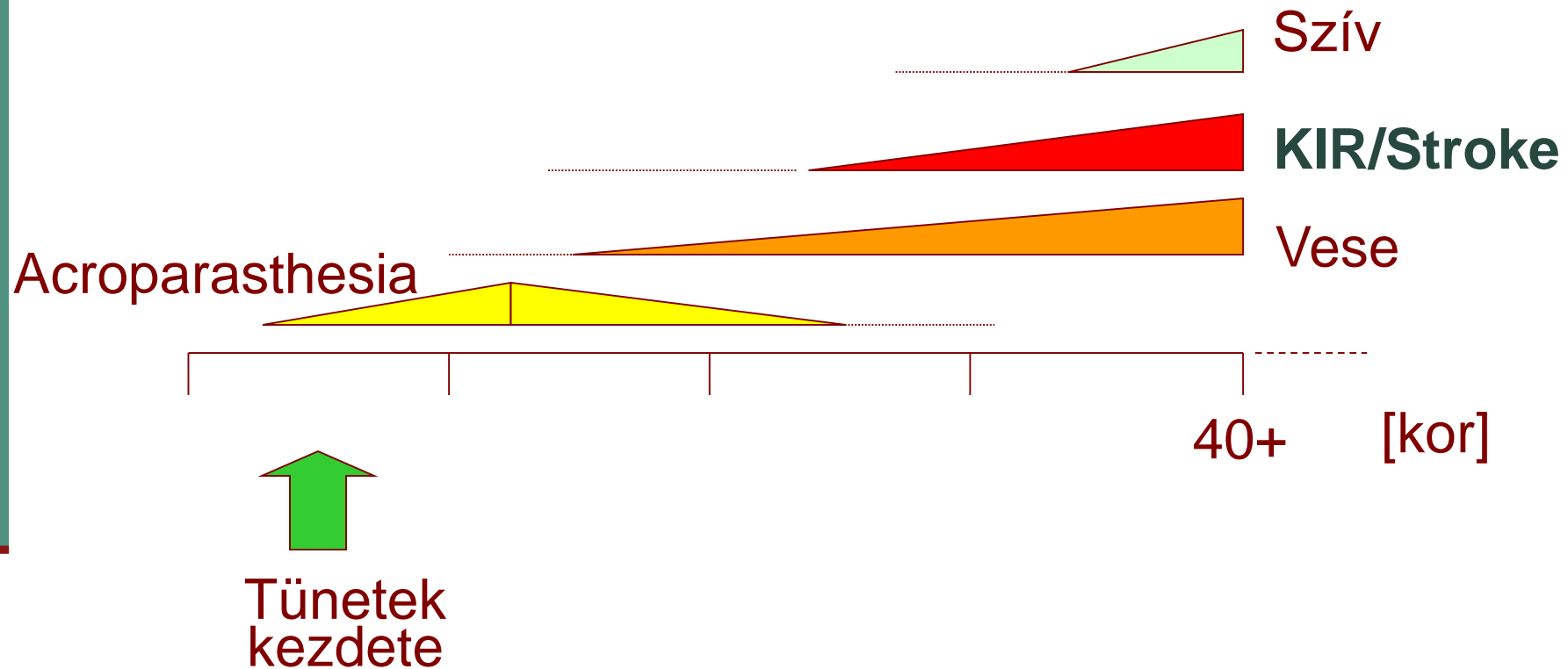
- Kor: **<45 év** Stroke, medián életkor : **75 év**
- Prevalencia a stroke-betegek között: **2-12%**
- Incidencia: 6-20/100.000
- **Ok** (juvenilis):
 - 20%: nem atherosclerotikus Vasculopathia
 - Vasculitis)
 - 20% Thromboembolia
 - **1 % : monogénes betegség**

■ **Fabry**

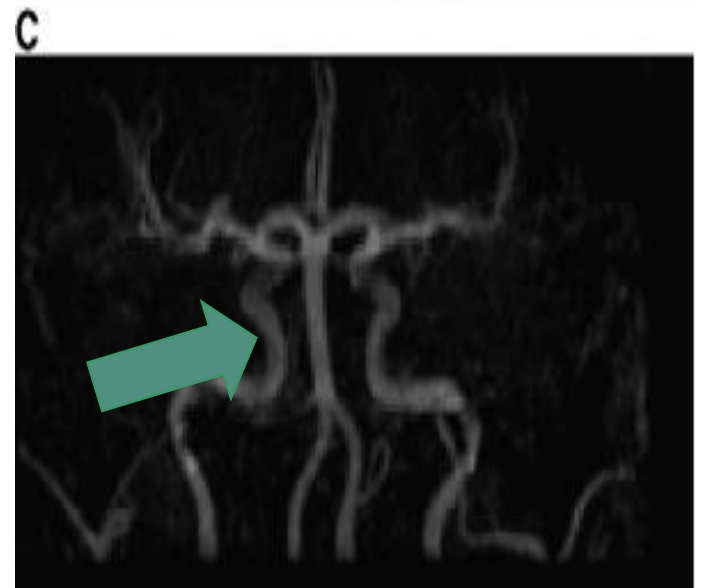
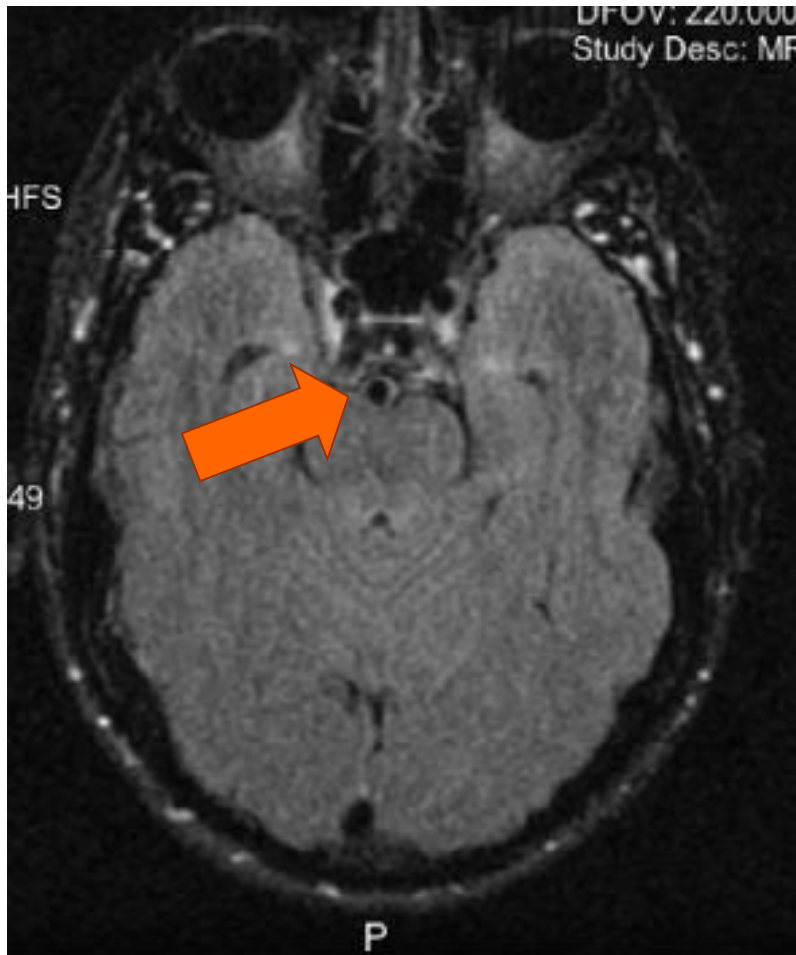
■ **CADASIL**

MELAS

Fabry - tünetkezdete



„Megabasilaris” – A. Basilaris



Fabry-

Lisosomalis tárolási betegség

- **α -Galaktozidáz A** enzim
- **Funkció:** neutralis glyco-sphingolipidek degradációja (**Membrán**)
- **Egyes szubsztrátok felszaporodása:**
 - Globotriaosylceramide
 - Digalactosylceramide
- Hol?
 - **Vascularis endothel**
 - Spinális ganglionok
 - Glomerulus epithel, etc.

Diagnosis

Enzim-aktivitás:

- Szérumban vagy limfocitákban

Genetika:

- 90% pontmutáció (missense)

Enzimpótló terápia



- A hiányzó enzim: α -galaktozidáz A – mesterségesen előállítva
- Kéthetente iv. infúzió
 - A depozítumok eltűnnek

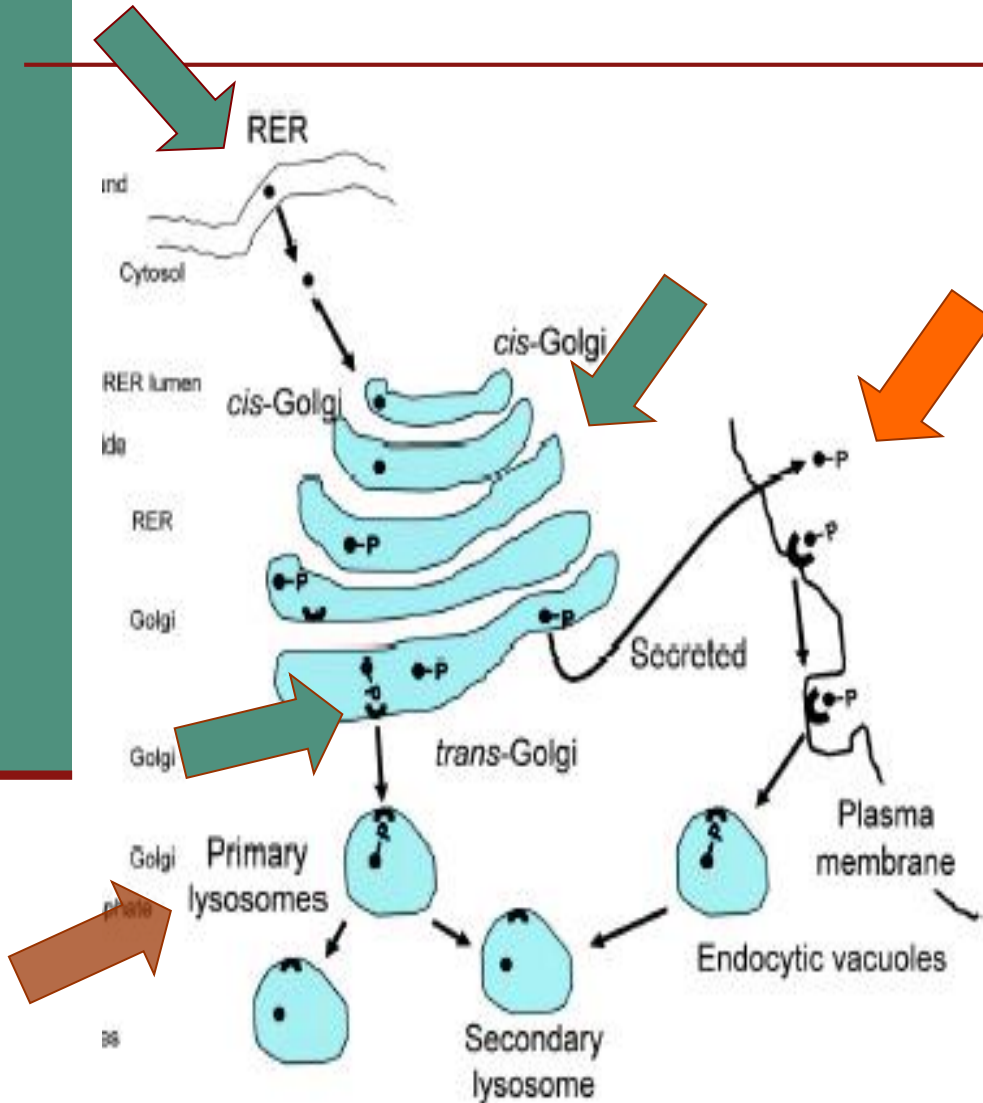
Enzimpótló Hogyan lehetséges?



Probléma:

Hogyan jut be a fehérje a sejtekbe?

Lysosomal proteinek



- RER
- Golgi – Mannose-6-foszfát (M6P)
- M6P receptor
- Lysosoma
- **Szekreció – sejt-membrán-M6P receptor**