

PACIENȚII LA RISC PENTRU BOLI ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Patients at risk for Central Nervous System disease

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. V. Gomoiu“, București

REZUMAT

O anomalie a sistemului nervos central (SNC) poate apare ca un defect izolat sau ca o parte a unui sindrom. Acest sindrom poate fi rezultatul unei singure gene, a unei aberații cromozomiale sau a condițiilor induse de mediu.

În lucrare se prezintă didactic:

- Anomalii ale craniului: microcefalia cu numeroase cauze (sindroame moștenite – mendeliene), macrocefalia, hidrocefalia
- Defecte de închidere – disrafismul spinal, spina bifida ocultă;
- Epilepsia
- Boala Huntington
- Boala Alzheimer
- Ataxiile cerebeloase

Cuvinte cheie: Anomalii ale SNC; etiologie; pacienții la risc pentru boli ale SNC

ABSTRACT

An anomaly of Central Nervous System (CNS) can occur as an isolated defect or as a part of a syndrome. This syndrome can be the result of single genes, a chromosome aberration, or environmentally induced conditions (Bergsna D, 1979; Smith DW, 1982).

The authors present:

- Anomalies of the head: microcephaly; macrocephaly; hydrocephaly;
- Central Nervous system (CNS) closure defects (Open neural tube defects); Spinal dysraphism; spina bifida occulta;
- Epilepsy;
- Huntington's disease
- Alzheimer disease;
- Cerebellar ataxias

Key words: Anomalies of the head; Central Nervous System (CNS) closure defects (Open neural tube defects; Epilepsy; Huntington's disease; Alzheimer disease;

Cerebellar ataxias; patients at risk for central nervous system disease)

O anomalie a SNC poate apare ca un „defect“ izolat sau ca o parte a unui sindrom. Acest sindrom poate fi rezultatul unei singure gene, unei aberații cromozomiale sau condiții induse de mediul ambiant.

ANOMALII ALE CRANIULUI

1. Microcefalia

Microcefalia are o multitudine de cauze. Când este izolată, microcefalia este o entitate moștenită

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“ Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

după modul autozomal recesiv sau, ocazional, după modul autozomal dominant. Nu există nici o altă anomalie sau alte malformații, deși retardul mental este prezent.

Microcefalia poate fi o parte a unui sindrom genetic (o anomalie cromozomială sau indusă de mediul ambiant).

- *Sindroame genetice (mendeliene).*

Sunt cunoscute multe sindroame în care microcefalia este asociată cu alte malformații congenitale și cu retard mental. Acestea prezintă un mod de transmitere mendelian. Modalitățile de transmitere includ ambele transmisiuni autozomal dominantă și recesivă, la fel ca și dominantă X-linkată și recesivă (Bergsma D, 1979; Smith DW, 1982).

Cu transmisiune autozomal dominantă: dismorfism facial și arc aortic situat la dreapta.

Cu transmisiune autozomal recesivă: displazia cefalo-scheletică; sindromul Cockayne; sindromul cerebro-oculo-facio-scheletic (COFS); sindromul Cornelia de Lange; sindromul Goltz; sindromul Fanconi; holotelencefalie cu fisurare a buzei și hipertelorism; lisencefalia; sindromul Marinescu-Sjögren; sindromul Meckel; microcefalia cu facies particular/bizar, ciudat; spasticitate și coreoatetoză, microcefalia cu nas cârn, livedo reticularis și nanism (dwarfism); sindrom cu multiple anomalii; focomelia; sindromul Seckel; sindromul Smith-Lemli-Opitz; xeroderma pigmentosum.

Cu transmisiune X-linkată dominantă: incontinența pigmenti și displazia osoasă

Cu transmisiune X-linkată recesivă: anoftalmia

- *Anomalii cromozomiale*

Microcefalia poate fi o parte a multor sindroame determinate de exces sau pierdere de material genetic. Sunt incluse delețiile ca 4p-, 5 p-, 13q-, 18p- și 18 q- și sindroamele trisomice parțiale, ce includ 2q, 3p, 11q și 14 q printre altele. Microcefalia poate fi văzută, de asemenea, ca o parte a sindromului trisomie, cum ar fi trisomia 18 și trisomia 21. Toate acestea sunt diagnosticate prenatal.

- *Agenții din mediul înconjurător*

Infecțiile materne care pot cauza microcefalie includ rubeola, toxoplasmoza și infecția cu virusul citomegalic (CMV). Ingestia maternă de diverse droguri poate produce microcefalie la nou-născut. Astfel de droguri includ: alcoolul, fenitoina și aminopterina. Iradierea extensivă a unei femei gravide poate determina microcefalie la nou-născutul său. O boală cronică a mamei poate determina microcefalie la copilul său (un exemplu de o astfel de boală este fenilcetonuria – PKU) netratată. Dacă microcefalia este proeminentă precoce, în cursul

sarcinii, sindroamele induse mendelian sau prin o serie de cauze exogene (infecții, toxice etc) pot fi diagnosticate prenatal prin ultrasonografie și fetoscopie.

2. Macrocefalia

Macrocefalia reprezintă mărirea circumferinței craniene fără hidrocefalie.

Macrocefalia primară poate fi un defect izolat la un copil cu dezvoltare psihică normală.

Această entitate poate fi transmisă autozomal dominant. În alte cazuri macrocefalia primară este asociată cu retard mental și convulsii (Bergsma D, 1979; Smith DW, 1982).

Macrocefalia poate fi o parte a acelor sindroame care au un mod de transmitere autozomal dominant (AD), cum ar fi sindromul Robinow (sindromul fetal face) și neurofibromatoza.

Macrocefalia, de asemenea, poate fi o parte a unor sindroame care se transmit după modelul autozomal recesiv (AR); acestea includ sindromul Albers-Schönberg, sindromul Hurler, hiperfosfatazia-osteocetazia, gangliozidoza generalizată, sindromul Maroteaux-Lamy (sindromul MPZ tip VI), sindromul Morquio (MPZ tip IV) și nanismul camptomelic. Macrocefalia se întâlnește și în sindromul Hunter, care are un mod de transmitere recesiv X-linkat.

Deși modul de transmitere nu este clar definit, macrocefalia a fost văzută în alte sindroame, incluzând sindromul Klippel-Trenaunay-Weber (? autozomal dominant), sindromul Beckwith-Wiedeman (? autozomal recesiv), sindromul Sturge-Weber (? X-linkat), sindromul Marshall și sindromul Neaver.

3. Hidrocefalia

Hidrocefalia poate apare ca un defect izolat sau ca o parte a unui sindrom (Burton B, 1979; Habib Z, 1981). Incidența este similară la cele două sexe. Totuși, cazurile în care hidrocefalia este asociată cu spina bifida chistică, sunt mai frecvente la sexul feminin. În cazurile în care nu există o asociere cu spina bifida chistică, există un exces la sexul masculin. Hidrocefalia X-linkată asociată cu stenoza apeductului Sylvius este uneori severă, suficientă prenatal pentru a împiedica expulzia (Søvik O și colab, 1977). La cei de sex masculin afectați, hidrocefalia poate să nu fie evidentă până după naștere. Multe alte cazuri de hidrocefalie necomplicată sunt probabil multifactoriale, cu un risc de recurență de 2-3% pentru următorii născuți.

Hidrocefalia poate fi, de asemenea, o caracteristică a unor boli cu transmisiune AD, cum ar fi

acondroplazia, acrodisostoza, sindromul Apert, sindromul nevus cu celule bazale, a unor boli cu transmisie AR – sindromul Meckel-Gruber, sindromul Albers-Schönberg, sindromul Hurler, osteogenesis imperfecta, sindromul Riley-Day, sindromul Robert și agenezia corpului calos, a unor boli cu transmisie recesiv X-linkată – sindromul orofacio-digital tip I, aberații cromozomiale care prezintă hidrocefalie ca parte a fenotipului, cum este trisomia 13, trisomia 18 și triploidia. Agenții de mediu ce cauzează hidrocefalie includ droguri ca aminopterin și infecții ca toxoplasmoza. Totuși, hidrocefalia este rar văzută în boala incluziilor citomegalice.

Hidrocefalia, de asemenea, poate fi rezultatul unor infecții prenatale și postnatale și a tumorilor. Dacă hidrocefalia este prezentă precoce la femeia gravidă, ea poate fi diagnosticată prin ultrasonografie.

DEFECTE DE ÎNCHIDERE ALE SNC (OPEN NEURAL TUBE DEFECTS)

Defectele de închidere ale SNC includ:

- anencefalia;
- encefalocelule neasociate cu alte anomalii;
- spina bifida chistică.

Aceste defecte includ sistemul nervos central, care cuprinde creierul, măduva spinării și membranele/învelișurile protectoare ale structurilor craniului și vertebrelor. Aceste „defecte” sunt embriologice „înrudite”, fiindcă ele toate implică insuficiența unei închideri anormale ale unor porțiuni ale „făgașului” țesutului nervos. Dacă „defectul” implică oasele craniului, nou-născutul poate să prezinte fie anencefalie, fie un encefalocel. Anencefalia este definită ca absența parțială sau completă a oaselor craniului, iar encefalocelul este datorit unui „defect” al oaselor craniului. Dacă defectul implică „închiderea” vertebrei și consecutiv se produce „bombarea” membranei ce acoperă măduva spinării se realizează spina bifida chistică (meningocel sau mielomeningocel). Această entitate este frecvent complicată cu hidrocefalia.

Anencefalia este totdeauna letală. Un encefalocel, în funcție de severitate, poate uneori să fie „reparat” cu succes. Cu toate acestea, aproximativ 75% dintre aceste cazuri dezvoltă hidrocefalie.

Localizarea, numărul vertebrelor și extinderea implicării măduvei spinării sunt factori ce trebuie să fie considerați în realizarea spinei bifide chistice. Efectele pe termen lung al acestor defecte congenitale pot varia de la „defecte” fizice evidente la paralizii complete, incluzând partea din mijloc și

inferioară a corpului, cu includerea unor probleme legate de afectarea vezicii urinare și a colonului.

Când aceste defecte nu sunt componente ale sindromului, ele sunt multifactoriale ca etiologie.

Dacă părinții au un copil cu orice defect de închidere a SNC, există un risc de recurență de 3% la o sarcină viitoare (Carter CO și colab, 1973; McBride ML, 1979; Cowchock S et al, 1980). Acest risc include posibilitatea de a avea un copil cu anencefalie și a avea altul cu spina bifida chistică (SBC). De exemplu, dacă părinții au un copil cu anencefalie, cu următoarea sarcină ei nu mai prezintă riscul de a avea un al doilea copil cu anencefalie, dar ei au, de asemenea, un risc de a avea un copil cu SBC. Este important de a schița/contura riscul pe această cale, deoarece, împovărarea unui copil cu SBC este mult mai mare decât de a avea un copil cu anencefalie care va fi probabil născut mort (stillborn) ori moare la scurt timp după naștere. Dacă părinții au doi copii cu defect de închidere a tubului neural, riscul lor de a avea un al treilea copil afectat este de aproximativ 10%. Cei care au o SBC „reparată chirurgical” sunt cu risc crescut pentru a avea un copil afectat. Acest risc este, de asemenea, 3% pentru defecte ale SNC, același risc cu un cuplu care a avut un copil anterior afectat (Carter CO, Evans K, 1973).

Studii efectuate în SUA, Anglia și Țara Galilor indică că rudele colaterale ale indivizilor afectați cu defect de închidere a SNC sunt, de asemenea, expuse la o creștere a riscului de a avea copii afectați (Crandall BF, Brazier MA, 1978). Frații și surorile au aproximativ de cinci ori riscul pe care-l are populația generală de a avea un copil cu un defect al SNC. Unchii și mătușile copiilor afectați sunt, de asemenea, cu risc crescut. Unele studii indică că grupul cu riscul cel mai înalt sunt urmașii mătușilor materne care au un risc de aproximativ 1% pentru a avea copii afectați.

Urmașii copiilor mătușilor paterne afectate au un risc de aproximativ 1/300. Urmașii unchilor paterni nu par a avea un risc crescut.

Când un encefalocel occipital este asociat cu polidactilie, rinichi polichistici și alte malformații, el este considerat a fi o parte a sindromului Meckel-Gruber, care este transmis ca o „trăsătură” autozomal recesivă (Bergsma D, 1979; Smith DDW, 1982). Diagnosticul prenatal este disponibil pentru defectele de închidere ale tubului neural.

Un test screening util pentru identificarea fetilor cu un defect de închidere a tubului neural este determinarea alfa-fetoproteinei în serul sanguin matern (MSAFP – maternal serum alpha-fetoprotein) (Macri JN et al, 1982; Ferguson-Smith MA, 1983;

Burton BK et al, 1983; Crandall BF et al; Milunsky A et al, 1984). Acest test este folosit frecvent la cuplurile ce nu sunt la risc, adică la cei care nu au un istoric de anencefalie sau SBC la rude apropiate. Alfa-fetoproteina este normal prezentă în concentrații crescute în serul saunghin fetal, în concentrații moderate în lichidul amniotic și în concentrații joase în serul saunghin matern. Când fătul are un defect de închidere a tubului neural, nivelurile în lichidul amniotic și serul matern sunt crescute semnificativ.

Nivelurile crescute de MSAFP stabilesc diagnosticul în 90% de feții cu anencefalie și în 80% la cei cu SBC. Când MSAFP este crescută, sonografia nivelul II sofisticat, va fi utilizată pentru localizarea „defectului“. Amniocenteza, de asemenea, trebuie să fie efectuată la femeile la care diagnosticul prin sonografie nu este definitiv.

MSAFP nu trebuie efectuată dacă investigații convenabile (Backups), incluzând sfatul genetic (genetic counseling), ultrasonografia (sophisticated sonar) și diagnosticul prenatal nu sunt disponibile.

Nivelurile MSAFP pot fi interpretate fals ca fiind crescute, dacă estimarea vârstei gestaționale este incorectă. Deoarece nivelurile de MSAFP se schimbă semnificativ cu fiecare săptămână de gestație, o greșeală de 2 săptămâni în estimare poate determina interpretarea unei valori normale ca ridicată și vice versa.

O sarcină gemelară normală poate fi o cauză a MSAFP. Creșterea MSAFP este constatată cu alte defecte (anomalii) la naștere, cum ar fi omfalocelul și higroma chistică și, de asemenea, în cazul detresei fetale.

Niveluri scăzute ale MSAFP pot fi asociate cu trisomiile fetale și cu decesele fetale.

1. Disrafismul spinal

Studii recente în Marea Britanie au demonstrat că atunci când părinții au un copil cu disrafism spinal există un risc de 4% ca următorul copil să aibă un defect de închidere a tubului neural, respectiv o anencefalie sau SBC (Wynne-Davies R, 1975; Carter CO et al, 1976).

Disrafismul spinal este un termen utilizat pentru a descrie pacienții cu un „conus“ având o atașare anormală la structurile din vecinătate. Acest defect este asociat cu o varietate de anomalii ale vertebrelor, măduvii spinării și tegumentelor.

2. Spina bifida oculta

Unele studii au demonstrat că în cazul când fiecare părinte are spina bifida oculta (SBO), ce

implică două sau mai multe vertebre, ei au un risc crescut de a avea un copil cu o deschidere a tubului neural. Când fiecare părinte are SBO implicând numai o vertebră, ei nu prezintă probabil un risc crescut pentru urmași.

EPILEPSIA

Epilepsia este derivată din cuvintul grec care înseamnă „a se întinde“ sau „a apuca“.

O convulsie nu este o boală prin ea însăși, mai degrabă este un simptom al unei entități (boli).

O convulsie este un episod de disfuncție cerebrală produsă prin descărcări neuronale anormale determinate de o varietate de condiții (Jennings MT, Bird T, 1981; Anderson VE et al, 1982).

Convulsia se poate manifesta prin o schimbare a stării de conștiență, o anormală activitate motorie, o experiență senzorială anormală sau tulburare a funcțiilor comportamentale.

Epilepsia poate fi definită prin convulsii recurente.

Pentru clasificarea diferitelor tipuri de epilepsie, există mai multe metode, cum ar fi manifestările clinice și anatomice și anomaliile electroencefalografice.

Cea mai utilizată clasificare a epilepsiei este cea clinică, bazată pe manifestările din timpul crizei (tabelul 1).

Tabelul 1. Convulsiile – clasificare (după Kenneth L Garves și colab.)

Convulsiile motorii
Tonico-clonice (grand mal)
Tonice
Convulsiile focale
Focale motorii
Focale sentoriale
Frontale adersive
Occipitale
Inhibitorii
De lob temporal
Petit mal
Convulsiile motorii minore
Akinetice
Mioclonice
Spasme infantile
Epilepsie psihomotorie
Epilepsie autonomă
Diverse

În afară de o leziune, o boală sau o injurie care sunt factori ce pot determina o epilepsie, există o componentă genetică, deși aceasta este variabilă.

Două tipuri de epilepsie au elemente/pattern-uri caracteristice EEG care se dezvoltă în copilăria precoce, putând deveni normale la vârsta de adult.

Primul tip este epilepsia centrencefalică, ce include un pattern de 3 c/sec, cu descărcări bilateral sincrone și simetrice.

Al doilea tip este epilepsia focală centro-temporală, care prezintă manifestări caracteristice EEG.

În ambele tipuri de epilepsie menționate, aproximativ 30% dintre copiii cu un prim grad de rudenie vor prezenta modificări caracteristice în cursul unor perioade de viață. În aproximativ 12% dintre cazuri vor fi văzute manifestările simptomatice.

În cazurile în care, în mod particular, copilul cu epilepsie are un aspect EEG normal, riscul la urmași de a dezvolta epilepsie este între 3-4%. Dacă un copil are o manifestare convulsivă în cursul copilăriei, aproximativ 3-4% din urmașii săi (băieți sau fete) vor dezvolta rare forme de epilepsie.

BOALA HUNTINGTON

Boala Huntington este o boală neurologică degenerativă care, de obicei, nu se manifestă până la 40-50 de ani, deși aproximativ 5% dintre cazuri apar înainte de vârsta de 20 de ani.

Unul din primele simptome ale bolii este pierderea coordonării, urmată de o creștere a mișcărilor involuntare (coree). Sunt văzute, de asemenea, modificările personalității. Există o fermă deteriorare ce conduce la deces.

În această entitate nu există un tratament eficient și nici metode de a determina dacă un individ are gena mutantă anterior evidenței clinice. De aceea persoanele la risc au început și frecvent au completat familia lor, anterior ca această boală să devină clinic evidentă. Majoritatea copiilor cu părinți afectați ce au efectuat sfatul genetic sunt aparent normali.

Deoarece boala Huntington se transmite după modul autozomal dominant, acești pacienți au 50% neșansa de a dezvolta boala mai târziu. Există metode statistice (Bazerian) disponibile pentru a calcula o neșansă mai mică de 50% pentru aceste cazuri. Aceste metode cuprind: luarea în considerare a vârstei de debut la părinți și la alți membri ai familiei afectați și relaționând aceste date la vârsta de risc individual. De exemplu, dacă vârsta de debut în o familie era între 35 și 40 de ani și pacientul la risc este deja de 50 de ani, acesta are un risc mai mic de 50% de a dezvolta boala Huntington.

În general efectuarea sfatului genetic interesează adulții tineri care sunt în situația de a se căsători sau de a-și mări familia, și – cu această ocazie – au aflat că unul din părinții lor are boala Huntington. Riscul lor de purtători de genă este de 50% și riscul de transmitere al genei la copilul așteptat (nenăscut) este de 25%. Cu acest risc, părinții pot opta de a

avea copii și își asumă șansa sau aleg situația de a nu avea copii. Dacă soțul este la risc, cuplul poate opta pentru o inseminare artificială prin intermediul unui donator. O altă alternativă este adopția.

Studii recente au evaluat ceruloplasmina serică și nivelurile de dopamină beta-hidroxilază serică la indivizii cu risc, pentru a determina dacă starea de heterozigot poate fi diagnosticată anterior debutului simptomelor (Shokeir MHK, 1975). În prezent rezultatele nu sunt concludente, dar oferă oarecare speranță pentru identificarea specifică, anterior luării deciziei de a avea copii.

O altă metodă de identificare a indivizilor care poartă gena, anterior debutului simptomelor clinice, implică tehnologia polimorfismului ADN. Prin această tehnică s-a încercat izolarea genei pentru boala Huntington în două grupe mari de rude, una în SUA și alta în Venezuela. Realizarea acestei tehnici pare promițătoare; totuși, grupe mari de rude trebuie evaluate pentru a determina dacă această tehnică va putea fi un test aplicabil clinic. Această tehnologie va permite un diagnostic prenatal definitiv (Gusell JF et al, 1983).

Gena care este implicată în producerea bolii se află pe brațul scurt al cromozomului 4. Gena este anormală dacă prezintă o secțiune de trinucleotide (citozin-adenină-guanină) care se repetă de un număr excesiv de ori, determinând în final producerea unei proteine anormale numită huntingtină mutantă. Persoanele care au un număr mai mic de 28 de astfel de trinucleotide (ce codifică glutamina) nu prezintă boala. Repetarea trinucleotidelor de peste 28 de ori determină o instabilitate a proteinei. În generații succesive numărul de trinucleotide care se repetă devine din ce mai mare, situație denumită anticipare genetică. Instabilitatea este mai mare la nivelul spermatogenezei decât a ovogenezei, ceea ce duce la creșterea șanselor ca gena moștenită de la tată să prezinte o secvența din ce în ce mai lungă de trinucleotide care se repetă. Există foarte rare cazuri în care mutația apare „de novo”, amândoi părinții având un număr redus de trinucleotide repetitive.

Diagnosticul genetic este posibil, determinându-se numărul de trinucleotide repetitive la nivelul fiecărei alele. Un rezultat pozitiv nu poate fi considerat ca diagnostic în afara simptomelor clinice. Un rezultat negativ semnifică absența posibilității apariției maladiei Huntington.

BOALA ALZHEIMER

Boala Alzheimer este cel mai frecvent o boală a ultimelor decade de viață, deși ea poate apare în cursul oricărei perioade de vârstă (Kolata GB,

1981; Heston LL, 1979). Debutul se manifestă prin pierderea memoriei pentru evenimentele recente. Tulburările emoționale, cum ar fi depresia și anxietatea, pot fi prezente în stadiile inițiale ale bolii. Multe cazuri sunt sporadice, deși există multe familii în care a fost observată transmiterea autozomal dominantă.

Boala părea să fie determinată de prezența depozitelor de beta-amiloid la nivel cerebral (1991). Gena care codifică această proteină se află situată pe cromozomul 21, pacienții cu sindrom Down prezentând boala Alzheimer în jurul vârstei de 40 de ani (având o copie în plus a genei). În 2004 s-a emis ipoteza anomaliilor proteinei tau, care generează evoluția bolii, prin modificarea sistemului de transport neuronal, rezultând pierderea comunicării biochimice între neuroni.

Investigațiile imagistice moderne pot determina prezența depozitelor de beta-amiloid in vivo, utilizând un traser care se leagă selectiv de aceste structuri.

Un alt tip de demență progresivă este boala Pick care este, de obicei, nediferențiată de boala Alzheimer în cursul vieții. Această entitate este, de asemenea, de obicei sporadică, dar ca și în boala Alzheimer, au fost raportate unele familii cu transmitere autozomal dominantă.

ATAXIILE CEREBELOASE

Ataxiile cerebeloase pot fi distinse clinic prin instabilitate progresivă în poziția în picioare și în mers și prin afectarea coordonării altor activități motorii.

Modificările patologice implică degenerarea cerebelului și/sau ale altor căi nervoase.

Ataxia cerebeloasă poate apare sporadic, dar transmiterea sa ereditară este remarcată în multe cazuri (McKusick VA, 1983).

Există o considerabilă suprapunere cu alte forme de boli sistemice nervoase ereditare cu ataxie, astfel

că, în unele cazuri poate fi întâlnită o combinație de defecte. Prin urmare există un grup în care ataxia, genetic determinată, poate apare în concordanță cu o infinită serie de combinații.

Cu toate acestea, unele simptome și manifestări patologice apar cu regularitate și pot fi considerate ca entități separate. O anamneză efectuată cu grijă și „construirea“ unui arbore genealogic (pedigree), sunt frecvent utile în stabilirea modului de transmitere a bolii.

Unele sindroame sunt asociate cu ataxie ca în:

- ataxia cerebeloasă caracterizată prin cataractă, surditate, demență sau psihoză. Această entitate este foarte probabil autozomal dominantă;
- degenerescența cerebeloasă cu mișcări oculare lente este, de asemenea, considerată a fi autozomal dominantă;
- ataxia Friedreich, de obicei manifestă înainte de adolescență și asociată cu incoordonarea mișcărilor, nistagmus disritmic și alte manifestări neurologice; această entitate se transmite după modul autozomal recesiv;
- ataxia cerebeloasă și hipogonadismul hipogonadotrofic, care se evidențiază prin infertilitate și absența caracterelor sexuale secundare și libido; în această entitate este sugerată transmiterea autozomal recesivă;
- ataxia cerebeloasă și surditatea cu transmitere autozomal recesivă;
- ataxia cerebeloasă cu oftalmoplegie externă progresivă cu transmitere autozomal recesivă;
- ataxia cerebeloasă, în forma cu transmitere X-linkată, apare în perioada tardivă a adolescenței. Această formă de boală nu pare să afecteze viața sau inteligența pacientului. Ea poate fi diferențiată de ataxia Friedreich prin absența pes cavus (picior scobit) și prezervarea funcției columnare posterioare (Garver KL, Marchese Sandra G, 1986).

BIBLIOGRAFIA

1. **Anderson VE, Hauser WA, Penry JK et al** – Genetic bases of the epilepsies. Raven Press, New York, 1982.
2. **Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B et al** – The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet*, 1993, 4(4), 398-403.
3. **Bergsma D** – Birth defects compendium, Alan R Liss, Inc, New York, 1979.
4. **Bony P, Goffin T, Nys H et al** – Predictive genetic testing in minors for adult-onset genetic diseases. *Mt. Sinai J Med*, 2008, 75(3), 287-296.
5. **Burton BK** – Recurrence, risk for congenital hydrocephalus. *Clin Genet*, 1979, 16, 47-53.
6. **Burton BK, Sowers SG, Nelson LH** – Maternal serum alpha-fetoprotein screening in North Carolina. Experience with more than twelve thousand pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 1983, 146, 439-444.
7. **Carter CO, Evans K** – Spina bifida and anencephalus in Greater London. *J Med Genet*, 1973, 10, 210-234.

8. **Carter CO, Evans K** – Children of adult survivors with spina bifida cystica. *Lancet*, 1973, 2(7835), 924-926.
9. **Carter CO, Evans KA, Till K** – Spinal dysraphism. Genetic relation to neural tube malformations. *J Med Genet*, 1976, 13, 343-350.
10. **Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M** – Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(12), 919-930.
11. **Chun W, Johnson GV** – The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death. *Front Biosci*, 2007, 12, 733-756.
12. **Clelland CD, Barker RA, Watts C** – Cell therapy in Huntington disease. *Neurosurg Focus*, 2008, 24(3-4), E9.
13. **Cowcheck S, Ainbender E, Prescott G et al** – The recurrence risk for neural tube defects in the United States. A collaborative study. *Am J Med Genet*, 1981, 5, 309-314.
14. **Crandall BF, Brazier MA** – The risk of neural tube defects to first cousin of affected individuals. In: *Prevention of neural tube defects*, Press, New York, 1978.
15. **Crandall BF, Robertson RD, Lebhertz TB et al** – Maternal serum alpha-fetoprotein screening for the detection of neural tube defects. *West J Med*, 1983, 138(4), 523-530.
16. **Ferguson-Smith MA** – The reduction of anencephalic and spina bifida births by maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Br Med Bull*, 1983, 39(4), 365-372.
17. **Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM et al** – A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 1983, 306, 234/233.
18. **Habib Z** – Genetics and genetic counseling in neonatal hydrocephalus. *Obstet Gynecol Surv*, 1981, 36(10), 529-534.
19. **Harper PS** – Huntington's disease: a clinical, genetic and molecular model for polyglutamine repeat disorders. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci*, 1999, 354 (1386), 957-961.
20. **Haslam RH, Smith DW** – Autosomal dominant microcephaly. *J Pediatr*, 1979, 55(5), 701-705.
21. **Heston LL** – Alzheimer's disease and senile dementia. Genetic relationships to Down's syndrome and hematologic cancer. *Res Publ Assoc Res Nerv Men Dis*
22. **Howard FM, Till K, Carter CO** – A family study of hydrocephalus resulting from aqueductal stenosis. *J Med Genet*, 1981, 18, 252-255.
23. **Jennings MT, Bird TD** – Genetic influences in the epilepsies. *Am J Dis Child*, 1981, 135, 450-452.
24. **Koch G** – Genetics of microcephaly in man. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 1959, 8, 75-80.
25. **Kolata GB** – Clues to the cause of senile dementia. *Science*, 1981, 211, 1032-1033.
26. **Lauren J, Gimbel D et al** – Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers. *Nature*, 2009, 457(7233), 11289-1132
27. **Macri JN, Weiss RR** – Prenatal serum alpha/fetoprotein screening for neural tube defects. *Obstet Gynecol*, 1982, 59(5), 633-639.
28. **McBride ML** – Sib risk of anencephaly and spina bifida. In: *British Columbia, Am J Med Genet*, 1979, 3, 377-387.
29. **McKusick VA** – Mendelian inheritance in man, ed 6, John Hopkins Press, Baltimore, 1983.
30. **Milunsky A et al** – Results and benefits of a maternal serum alpha-fetoprotein screening program. *JAMA*, 1984, 252(11), 1438-1442.
31. **Nance MA, Myers RH** – Juvenile onset Huntington's disease – clinical and research perspectives. *Ment retard Dev Disabli Res Rev*, 2001, 7(3), 153-157.
32. **Nistor M, Don M, Parekh M et al** – Alpha and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. *Neurobiol aging*, 2007, 29(10), 1493-1506.
33. **Qazi QH, Reed TE** – A possible major contribution to mental retardation in the general population by the gene for microcephaly. *Clin Genet*, 1975, 7, 85-90.
34. **Shen ZX** – Brain cholinesterase II. The molecular and cellular basis of Alzheimer disease. *Med Hypothesis*, 2004, 63(2), 308-321.
35. **Shokeir MHK** – Investigation on Huntington's disease. *Clin Genet*, 1975, 7, 354-360.
36. **Søvik O, Hagan CB, Løken AC** - X-linked aqueductal stenosis. *Clin Genet*, 1977, 11, 416-420.
37. **Smith DW** – Recognizable pattern of human malformations, ed 3, *Major Problems in clinical pediatrics*, vol 7, WB Saunders Co, Philadelphia, 1982
38. **Wynne-Davies R** – Congenital vertebral anomalies. Etiology and relationship to spina bifida cystica. *J Med Genet*, 1975, 12, 280-288.