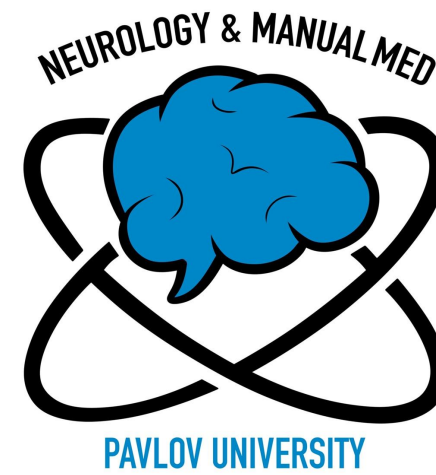


Классификация и эпидемиология наследственных атаксий. Алгоритм диагностики.

Подготовил студент 4 курса лечебного факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – Садовских Михаил

Научный руководитель: Сергей Валентинович Зевахин - к.м.н., асс. кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова.



Виды атаксий

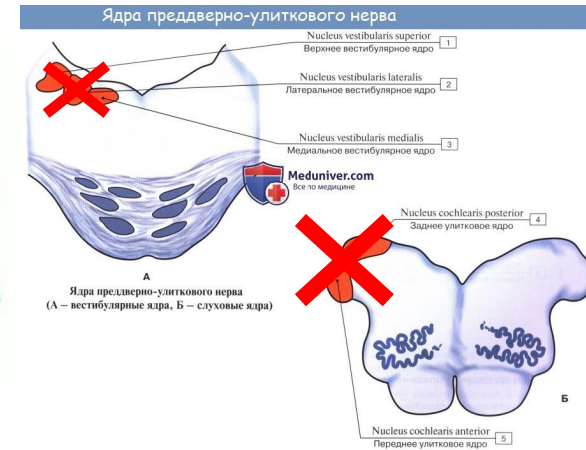
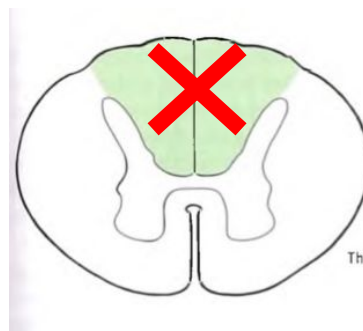
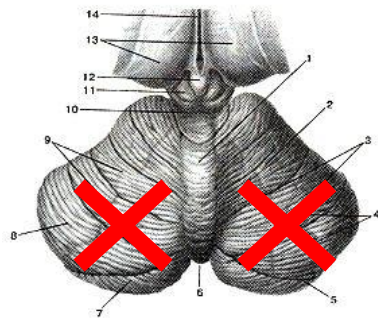
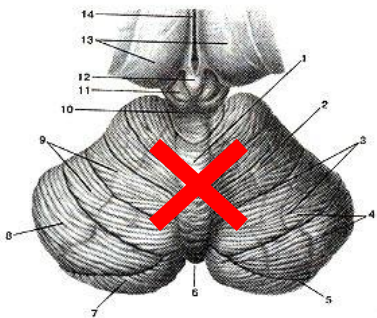
Мозжечковая

Сенситивная

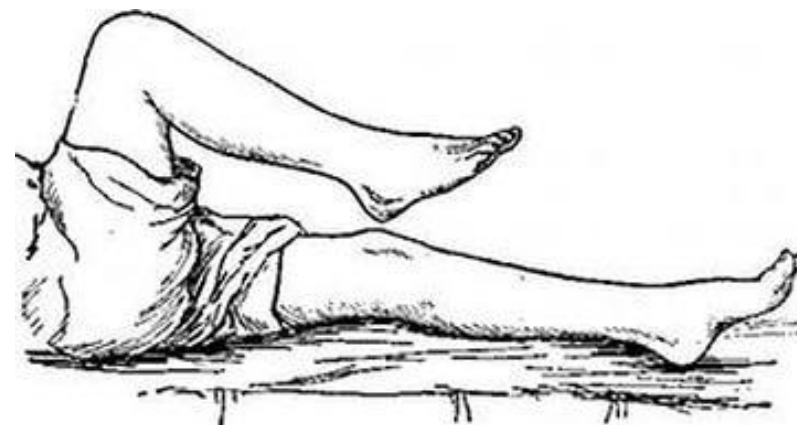
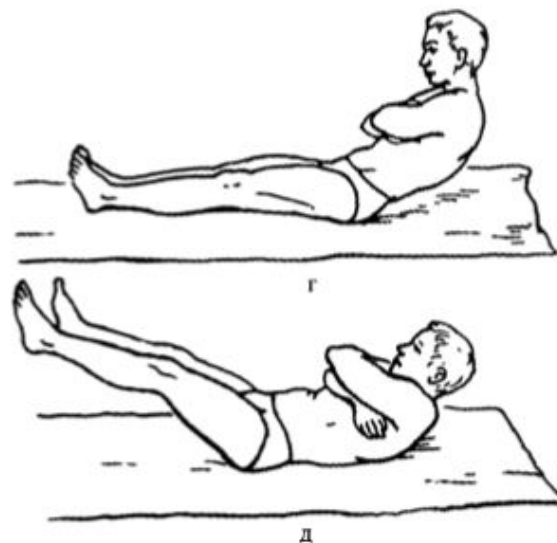
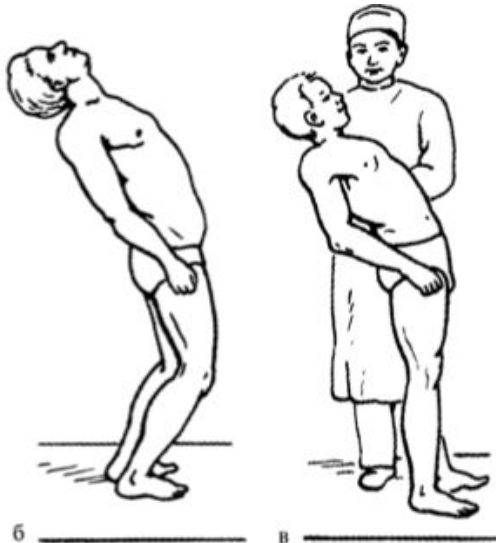
Вестибулярная

Статико-
локомоторная

Динамическая



Пробы на атаксию



Определени е

- **Наследственные мозжечковые атаксии (НМА)** - генетические нейродегенеративные заболевания, проявляющиеся прогрессирующим нарушением походки, несоразмерности движений, в связи с расстройством согласованной работы мышц агонистов и антагонистов, что часто приводит к стойкой инвалидности и даже к преждевременной смерти.



Классификация Аниты Хардинг (1983)

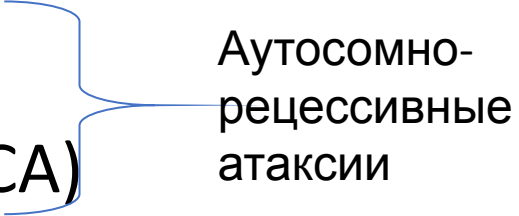
CLASSIFICATION OF THE HEREDITARY ATAXIAS AND PARAPLEGIAS A. E. HARDING The National Hospital, Queen Square, London WC1 3BG

TABLE 1—CLASSIFICATION OF THE HEREDITARY ATAXIAS

Type	Inheritance	Age of onset (decade)	% of index cases studied (total = 157)
<i>(I) Disorders with known metabolic or other cause</i>			
(A) Metabolic disorders			
(i) Progressive, unremitting ataxia:			
Abetalipoproteinaemia (Bassen-Kornzweig disease) ¹⁶	AR	1st-2nd	NA
Hypobetalipoproteinaemia ¹⁶	AR	2nd-4th	NA
Hexosaminidase deficiency ¹⁷	AR	1st	NA
Glutamate dehydrogenase deficiency ¹⁸	AR	2nd-6th	NA
Cholestanolosis ¹⁹	AR	Ataxia 3rd-6th	NA
(ii) Intermittent ataxia:			
Pyruvate dehydrogenase deficiency ²⁰	AR	1st	NA
Hartnup disease ²¹	AR	1st	NA
Intermittent branched chain ketoaciduria ²²	AR	1st	NA
Deficiencies of urea cycle enzymes (ornithine transcarbamylase deficiency*, citrullinaemia, argininaemia, argininosuccinicaciduria) ²³	AR/XLD*	1st	NA
(B) Disorders characterised by defective DNA repair			
Ataxia telangiectasia (Louis Bar syndrome) ²⁴	AR	1st	2.5
Xeroderma pigmentosum (de Sanctis-Cacchione syndrome) ²⁵	AR	1st-2nd	0
Cockayne syndrome ²⁶	AR	1st	0
<i>(II) Disorders of unknown aetiology</i>			
(A) Early onset cerebellar ataxia (onset usually before 20 years)			
Friedreich's ataxia ^{12,27,28}	AR	1st-2nd	67.5
Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes ²⁹	AR	1st-2nd	13.8
With hypogonadism±deafness and/or dementia ³⁰	AR	1st-3rd	0
With congenital deafness ^{15,31}	AR	Ataxia 2nd-3rd	1.27
With childhood deafness and mental retardation ³²	AR	1st	0
With pigmentary retinal degeneration±mental retardation/dementia/deafness ³³	AR	1st	1.9
With optic atrophy and mental retardation±deafness/spasticity (Behr's syndrome) ^{15,34,35}	AR	1st	0.64
Marnesco-Sjögren syndrome (with cataract and mental retardation) ³⁶	AR	1st	0
With myoclonus (Ramsay Hunt syndrome) ^{15,37,38}	AR/AD	1st-2nd	0.64
X-linked recessive spinocerebellar ataxia ^{15,39,40}	XLR	1st-2nd	1.27
Cerebellar ataxia with essential tremor ⁴¹	AD	1st-3rd	1.27
(B) Late onset cerebellar ataxia (onset usually after 20 years)			
Cerebellar ataxia with optic atrophy/ophthalmoplegia/dementia/amyotrophy/extrapyramidal features (? includes Azorean ataxia) ^{4,14,42}	AD	3rd-5th	5.7
Cerebellar ataxia with pigmentary retinal degeneration±ophthalmoplegia and/or extrapyramidal features ^{4,14,43}	AD	Mid 2nd-4th	0.64
Pure cerebellar ataxia with later onset ^{14,44}	AD	6th-7th	0.64
Cerebellar ataxia with myoclonus and deafness ^{14,45}	AD	Ataxia 2nd-5th	0.64

AD=autosomal dominant; AR=autosomal recessive; XLD=X-linked dominant; and XLR=X-linked recessive. NA=not ascertained.

Основные фенотипы атаксии

- Аутосомно-доминантная мозжечковая атаксия/спиноцеребеллярная атаксия (SCA)
 - Синдромы, подобные атаксии Фридрейха
 - Мозжечковая атаксия с ранним началом (EOCA)
 - Митохондриальные синдромы
 - Картина множественной системной атрофии
 - Идиопатические мозжечковые синдромы с поздним началом
 - Наследственная спастическая атаксия
- 
- Аутосомно-рецессивные атаксии

Современная классификация наследственных атаксий

- **Аутосомно-доминантные:** спиноцеребеллярная атаксия, дентато-рубальнопаллидолюисова атрофия (DRPLA), эпизодические атаксии
- **Аутосомно-рецессивные:** атаксия Фридрейха, атаксия с недостаточностью витамина E, абеталипопротеинемия, атаксия-телеангиэктазия, атаксия с глазодвижительной апраксией, врожденная атаксия, мозжечковая атаксия с ранним началом
- **Метаболические X сцепленные атаксии:** адренолейкодистрофия, X-сцепленная сидеробластная анемия с атаксией
- **Митохондриальные атаксии:** митохондриальная энцефаломиопатия с лактат ацидозом и инсультоподобными эпизодами, миоклонус-эпилепсия с разорванными красными волокнами, синдром Кернса-Сойера, нейропатия-атаксия-пигментный ретинит



Клинико-генетические характеристики наследственных атаксий

- Обратная корреляция между степенью экспансии и возрастом манифестации симптомов болезни.
- Прямая взаимосвязь между степенью экспансии повторов и тяжестью клинических проявлений.
- Феномен *антиципации* – появление все более тяжелых и ранних случаев болезни в каждом последующем поколении.
- Эффект «отцовской передачи» – манифестация более ранних и более тяжелых случаев болезни у потомков больного отца



Аутосомно-доминантные атаксии

Типичные
спиноцеребеллярные
атаксии (SCA 1-40)

Эпизодические атаксии (EA
1-8)

Атипичные
спиноцеребеллярные
атаксии (DRPLA, GSS)

Наиболее часто встречающиеся типы SCA

Ataxic Disorder	Gene Locus	Gene/Product	Mutation	Prevalence
TYPICAL DOMINANT				
SCA1	6p23	Ataxin-1	CAG expansion/coding exon. Normal <39 repeats. Disease-causing >44. If no CAT interruption, disease-causing 39-44	6-27% of dominant ataxias worldwide
SCA2	12q24	Ataxin-2	CAG expansion/coding exon. Normal <33 repeats, with CAA interruption. Disease-causing >33, with no CAA interruption (two patients with interrupted 34 expansion)	13-18% of dominant ataxias worldwide
SCA3/Machado-Joseph disease	14q24.3-q31	Ataxin-3	CAG expansion/coding exon. Normal <41 repeats. Disease-causing >45. Homozygous mutant genes cause earlier onset, more severe disease	23-36% of dominant ataxias worldwide
SCA4	16q22.1	Puratrophin-1. Functions in intracellular signaling, actin dynamics. Targeted to the Golgi apparatus. Mutant protein associated with aggregates in Purkinje cells	Single-nucleotide C-T substitution in 5' untranslated region	Families in Utah and Germany; six families in Japan with later onset pure cerebellar syndrome
SCA5	11p11-q11	β -III Spectrin stabilizes the glutamate transporter EAAT4 at the surface of the plasma membrane	Inframe deletions; missense (Leu253Pro)	Lincoln family in US; families in Germany and France
SCA6	19p13	CACNA1A/P/Q type calcium channel subunit (disease mechanisms may result from both CAG repeat and channelopathy processes)	CAG expansion/coding exon. Normal <19 repeats. Disease-causing >19. Homozygous mutant genes cause earlier onset, more severe disease. Allelic with EA-2 (gene truncations) and hemiplegic migraine (missense mutations)	10-30% of dominant ataxias worldwide
SCA7	3p21.1-p12	Ataxin-7. Component of TFTC-like transcriptional complexes (disease mechanisms may result from both CAG repeat and transcriptional dysregulatory processes)	CAG expansion/coding exon. Normal <28 repeats. Disease-causing >37. Intermediate 28-36, may expand into disease range, especially with paternal transmission	2-5% of dominant ataxias worldwide; may be more common in Sweden and Finland
SCA8	13q21	Normal product is an untranslated RNA that functions as a gene regulator. Evidence for a translated polyglutamine protein (Ataxin-8) from an anti-parallel transcript has also been found	CTG expansion at 3' end. Normal <80 repeats. Disease-causing 80-300, although expansions in this range occur in non-ataxic persons and in other neurologic diseases. Expansions >300 may not cause disease in SCA8 pedigrees	2-4% of dominant ataxias worldwide; genetic testing results may be open to interpretation
SCA9	Unknown	Unknown	Unknown	One American-English family; ophthalmoplegia, optic atrophy, upper motor neuron, Parkinsonism, posterior column features

Аутосомно-рецессивные атаксии

Синдромы,
подобные атаксии
Фридрейха



Атаксия Фридрейха, атаксия вследствие недостатка витамина E, абетопопротеинемия, болезнь Рефсума

Синдромы,
подобные атаксии
Фридрейха с
мозжечковой
атрофией



Болезнь Тея-Сакса с поздним началом, спиноцеребеллярная атаксия с началом в детстве, церебротендинозный ксантоматоз

Мозжечковая
атаксия с ранним
началом (ЕОСА)



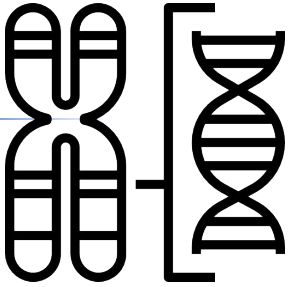
Атаксия-телеангиэктазия, атаксия с глазодвигательной апраксией 1 и 2 типы, спастическая атаксия Шарлевуа—Сагенэ

Phenotype	Ataxic Disorder	Disease Abbr.	Gene/Protein	Gene Abbr	Locus	Protein Function
Friedreich Ataxia-like	Friedreich's ataxia	FRDA	Frataxin	FXN	9q13	Mitochondrial iron metabolism
	Ataxia with vitamin E deficiency	AVED	α -Tocopherol transfer protein	TTPA	8q13.1-q13.3	Vitamin E homeostasis
	Abetalipoproteinemia	ABL	Microsomal triglyceride transfer protein	MTP	4q22-q24	Lipoprotein Metabolism
	Refsum's disease	-	Phytanoyl-CoA hydroxylase	PHYH	10oter-p11.2	Fatty acid oxidation
Peroxisome biogenesis factor 7			PEX7	6q22-q24	Peroxisomal protein importation	
Friedreich Ataxia-like with cerebellar atrophy	Late-onset Tay-Sachs disease	LOTX	β -Hexosaminidase A	HEXA	15Q23-Q24	Glycosphingolipid metabolism
	Cerebrotendinous xanthomatosis	CTX	Sterol-27 hydroxylase	CYP27	2q33-qter	Bile acid syntheses
	DNA polymerase γ related disorders	MIRAS	DNA polymerase γ -1	POLG1	15q24-q26	Mitochondrial DNA repair/replication
	Infantile onset spinocerebellar ataxia	IOSCA	Twinkle, Twinky	C10orf2	10q24	DNA replication, unknown
Early onset cerebellar ataxia with retained reflexes (EOCARR)	Ataxia-telangiectasia	AT	Ataxia-telangiectasia, mutated	ATM	11q22-q23	DNA damage response
	Ataxia-telangiectasia-like disorder	ATLD	Meiotic recombination 11	MRE11	11q21	DNA damage response
	Ataxia with oculomotor apraxia type 1	AOA1	Aprataxin	APTX	9p13.3	DNA repair, ?RNA processing
	Ataxia with oculomotor apraxia type 2	AOA2	Senataxin	SETX	9Q34	?DNA repair, ?DNA transcription, ?RNA processing
	Autosomal recessive ataxia of Charlevoix-Saguenay	ARSACS	Sacsin	SACS	13q12	?Protein folding

Атаксии, наследуемые по материнской линии

(X-сцепленные и митохондриальные)

- Сидеробластная анемия с атаксией
- Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса
- Болезнь Пелицея-Мерцбахера
- Синдром FXTAS (тремор/атаксия, ассоциированные с ломкой/хрупкой X-хромосомой)
- Миоклонус-эпилепсия с разорванными красными волокнами
- Дефициты комплексов дыхательной цепи
- Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат ацидозом и инсультоподобными эпизодами



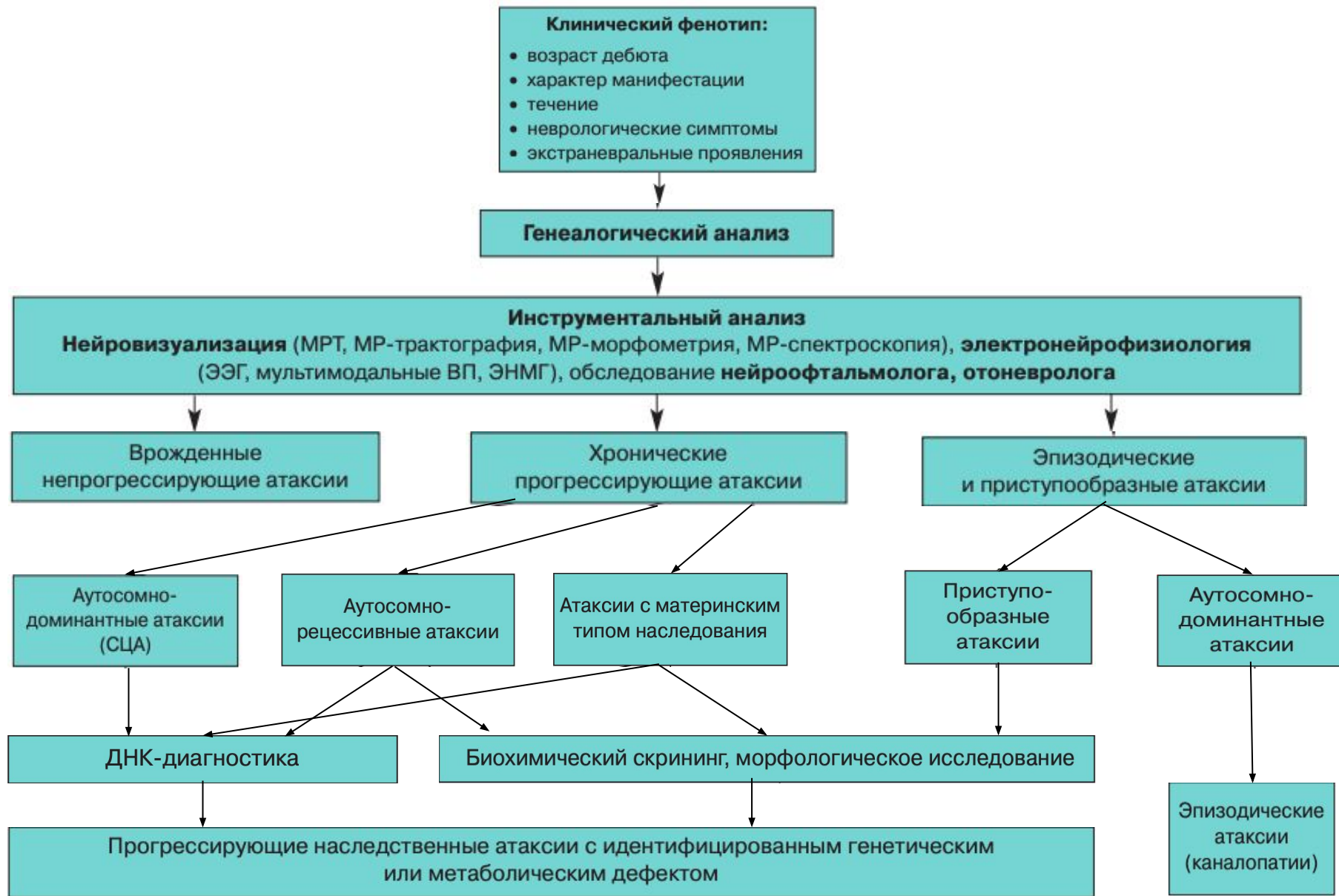
Sideroblastic anemia	XLSA/A	ATP-binding cassette 7 transporter	ABCB7	Xq13	Mitochondrial iron transfer from matrix to intermembrane space	Infantile-onset nonprogressive ataxia with upper motor neuron signs and anemia
Pyruvate dehydrogenase complex deficiencies	PDHC	5 gene/protein complex- • E1-pyruvate decarboxylase • E2-dihydrolipoyl transacetylase • E3-lipoamide dehydrogenase • Pyruvate dehydrogenase phosphatase • E3 binding protein	PDHA1 DLAT DLD - PDHX	Xp22.2 - 7q31 - 11p13	Complex links glycolysis with the tricarboxylic acid (TCA) cycle and catalyzes the irreversible conversion of pyruvate to acetyl-CoA	Early onset with episodic ataxia, seizures, and lactic acidosis
Pelizaeus Merzbacher	PMD null syndrome; SPG2	Proteolipid protein	PLP	Xp22	Formation and maintenance of myelin	Onset infancy to adulthood with spastic paraparesis, ataxia, optic atrophy, cognitive decline
Adrenomyelo-neuropathy	AMN	ATP binding transporter in peroxisomal membrane	ALDP	Xq28	Defect allows accumulation of very long chain fatty acids	Adult onset spastic paraparesis, axonal neuropathy, adrenal insufficiency
Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome	FXTAS	Fragile X mental retardation gene-premutation CGG expansion (69-135 repeats; full mutation is >200)	FMR1	Xq27.3	Results in elevated FMR1 mRNA levels and slightly lowered level of FMR1 protein	Males >50 y/o with tremor (action or resting), ataxia, executive dysfunction. May resemble MSA. MRI with T2 signal intensity in cerebellar white matter
Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes	MELAS	tRNA leucine	-	mtDNA	Mitochondrial dysfunction; capillary angiopathy	Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke; migraine-like attacks, seizures
Myoclonic epilepsy associate with ragged red fibers	MERRF	tRNA lysine tRNA serine	-	mtDNA	Mitochondrial dysfunction	Myoclonic epilepsy with ragged red fiber and ataxia
Neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa	NARP	ATPase 6	-	mtDNA	Complex V	Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa
Coenzyme Q10 deficiency	CoQ10 deficiency	-	-	9p13	Cofactor for Complex II	Early onset ataxia, myopathy, spasticity, seizures, mental retardation. Serum coQ10 levels 1/3 of nl

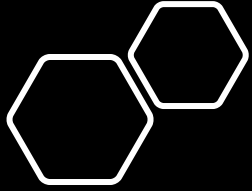
Алгоритм диагностики наследственных атаксий

- Сбор клинического и семейного анамнеза
- Тщательная оценка клинического фенотипа заболевания у пациента
- Дифференциальная диагностика



- Рассеянный склероз
- Хроническая недостаточность кровообращения в вертебрально-базиллярной системе
- Инфаркт мозжечка
- Аномалии краниовертебральной области (Арнольда–Киари, Денди–Уокера и др.)
- Атактический вариант детского церебрального паралича
- Нормотензивная гидроцефалия (синдром Хакима–Адамса)
- Объемный процесс задней черепной ямки (невринома VIII пары черепных нервов и др.)
- Интоксикации (хронический алкоголизм, противосудорожные препараты, соли тяжелых металлов)
- Глютеновая атаксия
- Идиопатическая (спорадическая) поздняя мозжечковая атаксия
- Ювенильный вариант болезни Гентингтона (атактическая форма)
- Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова)
- Нейросифилис
- НейроСПИД
- Гипотиреоз
- Паранеопластический процесс (рак легких и бронхов, лимфопролиферативные опухоли и др.)
- Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера
- Системный дефицит витаминов В₁₂, фолиевой кислоты
- Нейроакантоцитоз





Литература

- Evaluation and Management of Ataxic Disorders. An Overview for Physicians. ©2016 National Ataxia Foundation
- Наследственные атаксии. А. Щукин, Н.Ю. Лащ, А. А. Фейгина.
- The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies: Luis Ruano, Claudia Melo, M. Carolina Silva, Paula Coutinho.
- CLASSIFICATION OF THE HEREDITARY ATAXIAS AND PARAPLEGIAS A. E. HARDING The National Hospital, Queen Square, London WC1 3BG
- Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update: Livia Parodia, Giulia Coarella, Giovanni Stevanina, Alexis Bricea, and Alexandra Durra.
- Алгоритм диагностики наследственных атаксий С. А. Ключников, С.Н. Иллариошкин.
- МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ МУТАЦИЯМИ ГЕНА *POLG*: ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ: Антипкин Ю. Г., Кириллова Л. Г., Мирошников А. А., Юзва А. А., Ткачук Л. И.
- НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ: УЧЕБН. ПОСОБИЕ А.А. СКОРОМЕЦ, А.П.СКОРОМЕЦ, Т.А.СКОРОМЕЦ.- 5-Е ИЗД.- М.: МЕДПРЕСС-ИНФОРМ, 2012.-560 С.: ИЛ.