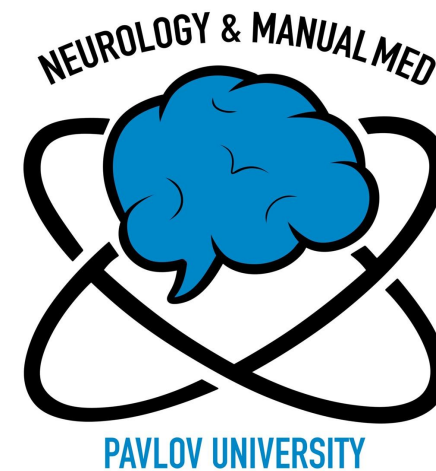


Классификация и эпидемиология наследственных атаксий. Алгоритм диагностики.

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

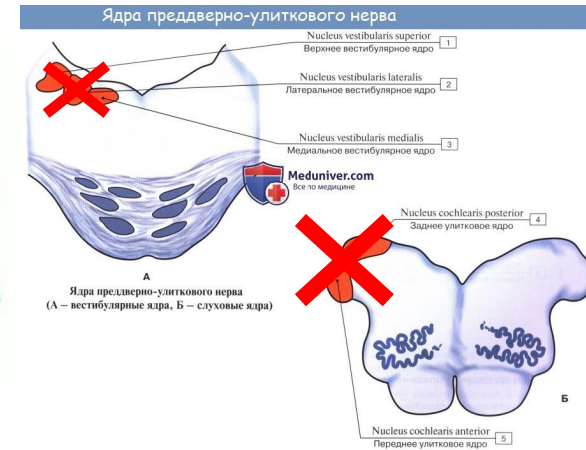
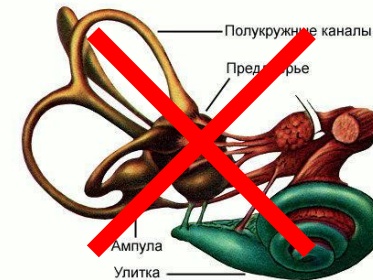
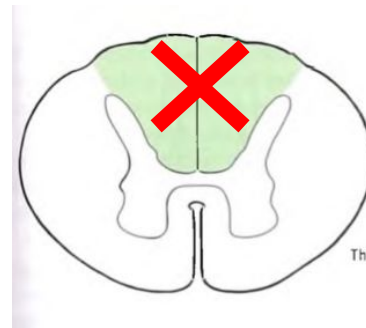
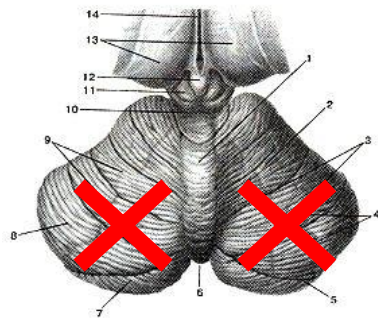
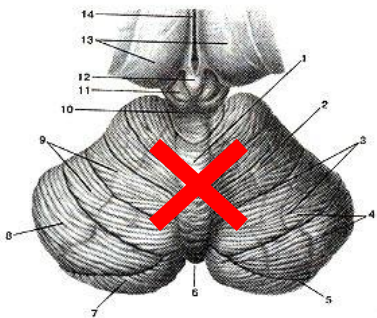
Мозжечковая

Сенситивная

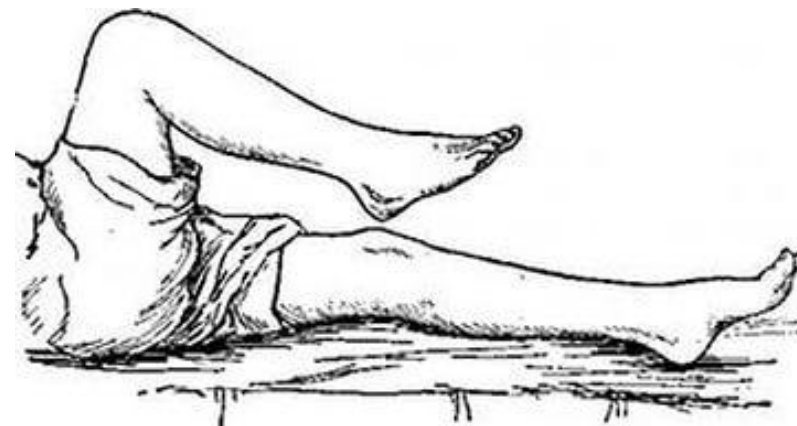
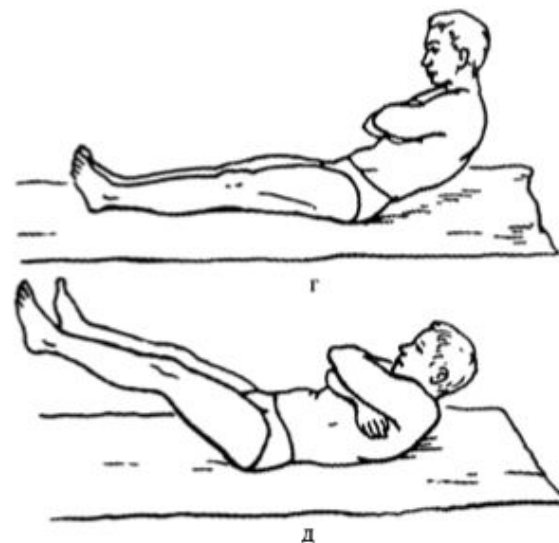
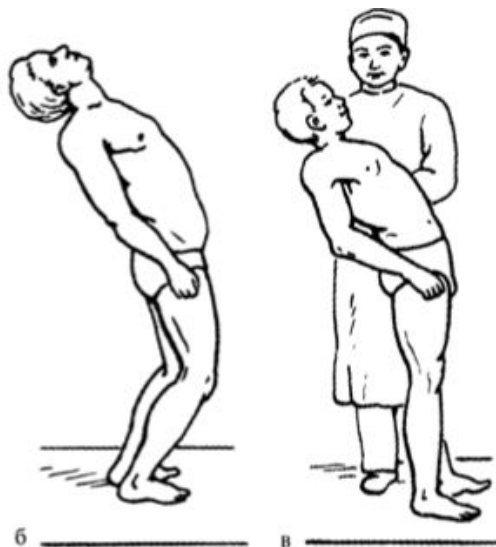
Вестибулярная

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)

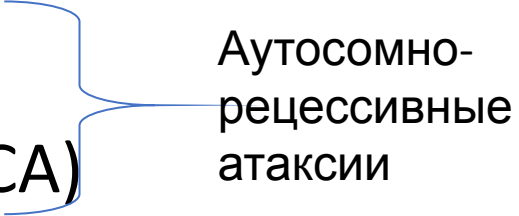
CLASSIFICATION OF THE HEREDITARY ATAXIAS AND PARAPLEGIAS A. E. HARDING The National Hospital, Queen Square, London WC1 3BG

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)



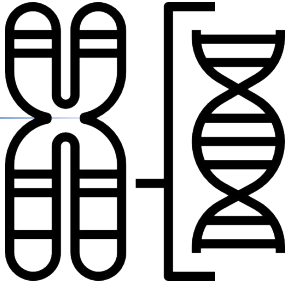
Атаксия-телеангиэктазия, атаксия с глазодвигательной апраксией 1 и 2 типы, спастическая атаксия Шарлевуа—Сагенэ

| 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



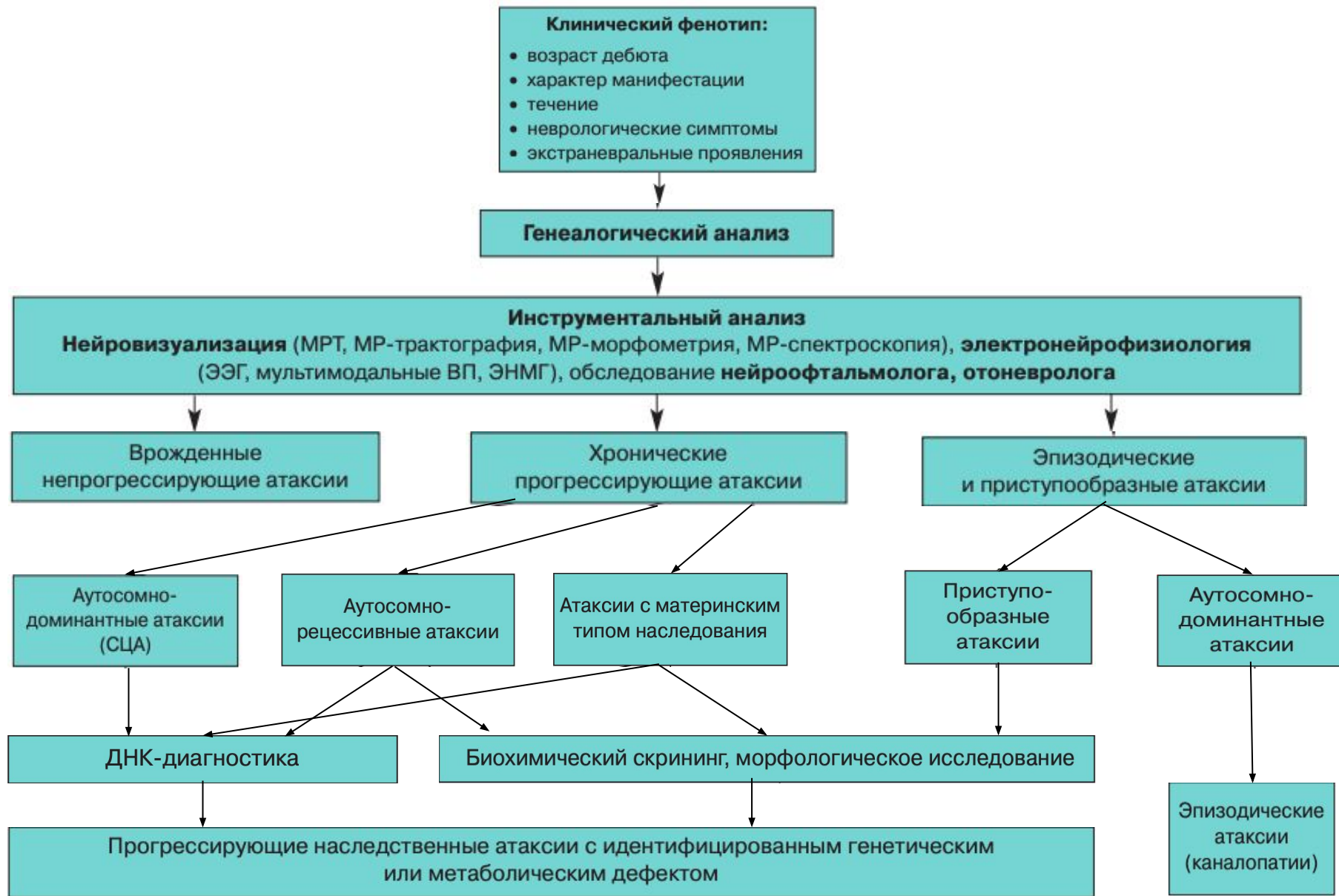
| | | | | | | |
|---|-------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---|
| Sideroblastic anemia | XLSA/A | ATP-binding cassette 7 transporter | ABC7 | Xq13 | Mitochondrial iron transfer from matrix to intermembrane space | Infantile-onset nonprogressive 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 |

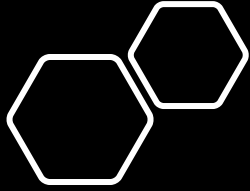
Алгоритм диагностики наследственных атаксий

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



- 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.