

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ

Προβατάς Α., Σταμάτη Π., Μπέλλου Ε., Μαρογιάννη Χρ., Τσιμούρτου Β., Χατζηγεωργίου Γ.

Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περίληψη

Αταξία ορίζεται η αδυναμία διατήρησης φυσιολογικής στάσης σώματος και ομαλότητας κινήσεων. Αποτελεί κύριο σύμπτωμα πολλών επίκτητων και κληρονομικών νευρολογικών διαταραχών.

Το παρόν άρθρο επικεντρώνεται στις κληρονομικές αταξίες. Η κληρονόμηση των νοσημάτων αυτών ποικίλει και έχουν περιγραφεί μοντέλα αυτοσωματικής κυρίαρχης/υποηλειπόμενης, φυλοσύνδετης και μη μεντελιανής κληρονόμησης. Παράδειγμα μη μεντελιανής κληρονόμησης είναι οι γενετικές βλάβες του μιτοχονδριακού DNA. Κάθε μία από τις ανωτέρω κατηγορίες αναλύεται περαιτέρω και περιγράφονται και οι κλινικές εκδηλώσεις των επιμέρους νοσημάτων.

Καταλήγοντας προτείνεται η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με αταξία.

Λέξεις ευρετηρίου: Αταξία, γενετική αταξιών, νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες, μιτοχονδριακά νοσήματα.

HEREDITARY ATAXIAS

Provatas A., Stamati P., Bellou E., Marogianni Ch. Tsimourtou V., Chatzigeorgiou G.

Department of Neurology, University of Thessaly

Abstract

Ataxia is defined as the inability to maintain normal posture and smoothness of movements. It is a prominent feature of many acquired and hereditary neurologic disorders.

Current review is focused on hereditary ataxias. The mode of inheritance of these diseases varies and autosomal dominant/recessive, sex-linked and non-mendelian inheritance patterns have been described. Certain mitochondrial defects are examples of non-mendelian inheritance. Each of the above categories is further analyzed and the clinical manifestations of the various diseases is described.

Finally, a diagnostic approach to patients with ataxia is proposed.

Key words: Ataxia, genetic of ataxias, spinocerebellar ataxias, mitochondrial diseases.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην καθημερινή κλινική πράξη ο νευρολόγος έρχεται αντιμέτωπος με την αταξία ως σύμπτωμα. Οι περισσότεροι ασθενείς πάσχουν από νοσήματα στα οποία η αταξία αποτελεί μέρος της συμπτωματολογίας. Ένα μικρό ποσοστό αυτών αναφέρεται στις καθαρές μορφές αταξίας και από αυτές ένα μικρότερο ποσοστό στις κληρονομικές μορφές. Οι κληρονομικές αταξίες είναι μία σπάνια ομάδα παθήσεων στον γενικό πληθυσμό και η διάγνωση τους, όπως θα παρατεθεί παρακάτω αποτελεί πρόκληση για τον νευρολόγο, ενώ δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορεί να τεθεί με σιγουριά η οριστική διάγνωση.

Οι αμιγώς κληρονομικές αταξίες αποτελούν γενετικά νοσήματα που ακολουθούν είτε το μεντελιανό πρότυπο κληροδόμησης (αυτοσωματικά επικρατητικά/υποηλειπόμενα ή φυλοσύνδετα νοσήματα) είτε το μη-

τρικό πρότυπο κληροδόμησης (γενετικές βλάβες του του μιτοχονδριακού DNA). Παρακάτω θα αναλυθούν οι κατηγορίες αυτές χωριστά και θα γίνει επιλεκτική μνεία στις σημαντικότερες κλινικές μορφές της κάθε κατηγορίας.

ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΚΡΑΤΗΤΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ

Οι αυτοσωματικές επικρατητικές αταξίες (ΑΕΑ) αποτελούν μία ομάδα μονογονιδιακών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από κάθετη κληροδόμηση και χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες [Shakkottai V.G. et al 2013, Storey E. et al 2014, Pagon R.A. et al 2016]. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (Spinocerebellar Ataxias, SCA), την οδοντωτοερυθροχρωλοισιανή εκφύλιση (Dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA) και τις

επεισοδιακές αταξίες. Ο διαχωρισμός αυτός γίνεται βάσει κοινών κλινικών σημείων και συμπτωμάτων. Οι εν λόγω κλινικές οντότητες αποτελούν σπάνια νοσήματα με επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη 1-3/100.000 με συχνότερες αυτές που οφείλονται σε επέκταση της αλυσίδας πολυγλουταμίνης. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι τύποι παρεγκεφαλιδικών αταξιών είναι συχνότεροι σε συγκεκριμένους πληθυσμούς όπως η SCA2 και η SCA10 στους Μεξικανούς.

Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες (Spinocerebellar Ataxias, SCA)

Οι SCA είναι μία ομάδα εξαιρετικά ετερογενών νευροεκφυλιστικών συνδρόμων. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περί τα 43 σύνδρομα SCA1-43. Για την πλειονότητα των συνδρόμων αυτών, έχουν ταυτοποιηθεί τα παθογόνα γονίδια, ενώ για ορισμένες από αυτές έχουν ταυτοποιηθεί οι γενετικοί τόποι. Χαρακτηρίζονται εν γένει από προοδευτικά εξελισσόμενη αταξία, διαταραχές οφθαλμοκινητικότητας, δυσαρθρία, πυραμιδικά και εξωπυραμιδικά σημεία, καθώς και από μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, βαρνηκοΐα, και περιφερική νευροπάθεια. Αυτά τα κλινικά σύνδρομα με την σειρά τους έχουν κατηγοριοποιηθεί περαιτέρω σε τρεις κατηγορίες βάσει της κλινικής τους εικόνας [Sun Y.M. et al 2016 και OMIM πρόσβαση 18-6-2017].

Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις SCA1, SCA2, SCA3, SCA10, SCA12, SCA13, SCA14, SCA17, SCA19/22, SCA20, SCA28, SCA40, SCA41, SCA42 και SCA43. Τα σύνδρομα αυτά παρουσιάζουν κλινικό φαινότυπο ο οποίος περιλαμβάνει εκτός της αταξίας και συμπτώματα από την πυραμιδική οδό, όπως σπαστικότητα, ζωηρά τενόντια αντανακλαστικά, σημείο Babinski, σημεία από το εξωπυραμιδικό σύστημα όπως χορεία, δυστονία και τρόμο καθώς και προσβολή των περιφερικών κινητικών νεύρων. Παράλληλα, μπορεί να περιλαμβάνουν διαταραχές από τις ανώτερες νωτικές λειτουργίες, την οφθαλμοκινητικότητα, κώφωση, ψυχιατρικά συμπτώματα και διαταραχές του ύπνου όπως το σύνδρομο ανήσυχων άκρων. Η έναρξη της νόσου καλύπτει φάσμα από την νεογνική/παιδική ηλικία μέχρι και την ενήλικη ζωή.

Η συγκεκριμένη κατηγορία δύναται να χωριστεί επιμέρους σε 3 ομάδες, βάσει του είδους της μετάλλαξης και τη εντόπισης της στο γονίδιο. Η πρώτη ομάδα αφορά τις SCA 1,2,3,17, και χαρακτηρίζεται από δυναμικές μεταλλάξεις των γονιδίων στην κωδικοποιούσα περιοχή. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τις SCA 8,10,12 και χαρακτηρίζεται από δυναμικές μεταλλάξεις των γονιδίων στις μη κωδικοποιούσες περιοχές. Τέλος, η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει τις SCA 13,14,15,18, 19/22,21,23,27,28,41,42,43 με χαρακτηριστικό τις σημειακές μεταλλάξεις των γονιδίων.

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει την SCA7 η οποία εκτός της αταξίας περιλαμβάνει αμφιβληστροειδοπάθεια και διαταραχές της όρασης.

Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει τις SCA5, SCA6,

SCA11, SCA15/16, SCA26, SCA31. Το χαρακτηριστικό αυτών των κλινικών συνδρόμων είναι ότι παρουσιάζουν μόνο αταξία και χαρακτηρίζονται ως γνήσιες αταξίες.

Στις ανωτέρω κατηγορίες εν τέλει προστίθεται μία ακόμη, η οποία περιλαμβάνει τα σύνδρομα εκείνα στα οποία προεξάρχει η αισθητική αταξία και περιλαμβάνει τις SCA4, SCA8, SCA18, SCA23, SCA25.

Τα παραπάνω κλινικά σύνδρομα είναι σπάνιες κλινικές οντότητες και η πλειοψηφία τους έχει αναφερθεί στα πλαίσια αναφοράς περιπτώσεων. Ο επιπολασμός των SCA κυμαίνεται 0,001% έως 0,005%. Η πορεία τους συνήθως είναι αργή και προοδευτικά επιδεινούμενη με τον ασθενή να παρουσιάζει σημαντική αναπηρία αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της συμπτωματολογίας.

Οδοντωτοερυθροαχρολοιισιανή εκφύλιση (Dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA)

Η DRPLA αποτελεί αυτοσωματική επικρατητική αταξία. Χαρακτηρίζεται από αταξία, εξωπυραμιδική συμπτωματολογία όπως χορειοσθετωσικές κινήσεις, δυστονία και βαλλήισμό, μυόκλινο, επιληπτικές κρίσεις και άνοια [Takahasi H. et al 1988]. Η έναρξη παρατηρείται από την παιδική ηλικία μέχρι και την ενήλικη ζωή. Επί όψιμης έναρξης η κλινική εικόνα ταυτίζεται με της SCA17.

Επεισοδιακές αταξίες

Οι επεισοδιακές αταξίες διακρίνονται σε οκτώ κλινικά σύνδρομα, η μοριακή βάση των οποίων είναι η διαυλοπάθεια. Χαρακτηριστικό τους είναι η παροξυσμική εμφάνιση επεισοδίων παρεγκεφαλιδικής σημειολογίας, διάρκειας από μερικά δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά και αυτόματα ύφεση, με συνοδεία άλλων συμπτωμάτων και σημείων όπως ο ίλιγγος, ο νυσταγμός, η υπερδιεγερσιμότητα των περιφερικών νεύρων και οι επιληπτικές κρίσεις [Choi K.D. et al 2016].

Γενετική των αυτοσωματικών επικρατητικών αταξιών

Οι SCA αποτελούν όπως αναφέρθηκε μονογονιδικά νοσήματα με αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο κληρονομησης. Από το σύνολο των SCA μόλις 28 γονίδια έχουν άμεσα συσχετιστεί με συγκεκριμένα σύνδρομα (SCA 1-3, 5-8, 10-14, 15/16, 17, 18, 19/22, 21,23,26-29, 31, 34-36, 38, 40, 41, 42, 43). Για τις SCA 4, 20,25,30,32,37 έχουν εντοπιστεί οι γενετικοί τόποι, ενώ για τις SCA 9, 33, 39 όχι [Durr A. 2010, Sun Y.M. et al 2016 και OMIM πρόσβαση 18-6-2017]. Τα υπεύθυνα γονίδια για κάθε νόσο παρουσιάζουν μια πλειάδα μεταλλάξεων, τόσο σημειακών και επαναλήψεων, κυρίως τρινουκλεοτιδίων, όσο και ελλείμματα, σε κωδικοποιούσες, και μη κωδικοποιούσες περιοχές των γονιδίων. Η πλέον συχνή μορφή με-

ταλλάξεων είναι η επανάληψη τρινουκλεοτιδίων. Έχει αναγνωριστεί σημαντικός αριθμός πολυμορφισμών στα γονίδια αυτά με διαφορετικό αριθμό επαναλήψεων χωρίς την έκφραση νόσου. Όταν ο αριθμός των επαναλήψεων ξεπεράσει έναν συγκεκριμένο ουδό, τότε το γονίδιο εκφράζεται ως παθογόνο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η SCA1, το υπεύθυνο γονίδιο της οποίας έχει ένα εύρος από 6 έως 39 επαναλήψεις του τρινουκλεοτιδίου CAG. Όσο περισσότερες είναι οι επαναλήψεις των τρινουκλεοτιδίων, τόσο περισσότερο δυσλειτουργική γίνεται η παραγόμενη πρωτεΐνη. Ο αριθμός αυτός των επαναλήψεων αυξάνει με την πάροδο των γενεών. Οι απόγονοι παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό επαναλήψεων από τον γονέα που τους κληροδότησε το γονίδιο. Ο αυξανόμενος αριθμός επαναλήψεων επηρεάζει και την ηλικία εμφάνισης της συμπτωματολογίας. Το φαινόμενο αυτό καλείται **γενετική επίσπευση** και εξηγεί την μικρότερη ηλικία έναρξης της συμπτωματολογίας με την πάροδο των γενεών. Το φαινόμενο της γενετικής επίσπευσης δεν φαίνεται να υπάρχει στις σημειακές μεταλλάξεις. Στις αταξίες στις οποίες υπεύθυνα είναι γονίδια με σημειακή μετάλλαξη η έναρξη συνήθως συμβαίνει νωρίς στην παιδική ηλικία με χαρακτηριστική προοδευτικά επιδεινούμενη πορεία. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί *de novo* μεταλλάξεις.

ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΕΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ

Οι αυτοσωματικές υπολειπόμενες αταξίες (ΑΥΑ) κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο, σύμφωνα με τους κανόνες της μεντελιανής κληρονομικότητας. Αποτελούν επίσης σπάνιες διαταραχές που χαρακτηρίζονται από νευροεκφύλιση και αναπτυξιακές διαταραχές τόσο της παρεγκεφαλίδας όσο και του νωτιαίου μυελού, ενώ η έναρξη της συμπτωματολογίας είναι συνήθως στην παιδική ηλικία, πριν τα 20 έτη [Mancuso M. et al 2014, Beaudin M. et al 2017].

Χωρίζονται με την σειρά τους σε τέσσερις επιμέρους κατηγορίες αναλόγως του μηχανισμού εκδήλωσης της νόσου.

Η **πρώτη κατηγορία** είναι οι εκφυλιστικές αταξίες με κύριο εκπρόσωπο την αταξία Friedreich. Πρόκειται για την πιο κοινή υπολειπόμενη παρεγκεφαλιδική αταξία στον καυκασιανό πληθυσμό [Campuzano V. et al 1996]. Η έναρξη της συμπτωματολογίας γίνεται μεταξύ 2 και 16 ετών [Harding A.E. 1981] και περιλαμβάνει προοδευτικά επιδεινούμενη αταξία τόσο των άκρων όσο και του κορμού, δυσarthρία, πυραμιδική σημειολογία με αδυναμία και ατροφία μυών κυρίως των κάτω άκρων, σημείο Babinski, διαταραγμένη εν τω βάθει αισθητικότητα. Τα τένοντια αντανakλαστικά συνήθως απουσιάζουν, αλλά έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις με ζωνρά αντανakλαστικά. Επιπλέον, οι ασθενείς παρουσιάζουν σκελετικές ανωμαλίες, όπως

σκολίωση και ανωμαλίες του θωρακικού κλωβού, μυοκαρδιοπάθεια, ενίοτε βαριά, η οποία μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο και διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας. Τέλος, ένα μικρό ποσοστό ασθενών δυνατόν να εμφανίσει βαρνηκοΐα, ατροφία οπτικού νεύρου και διαταραχές της ανοχής της γλυκόζης συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη.

Αλλά σύνδρομο, σπανιότερα, στην ομάδα αυτή είναι η μιτοχονδριακή υπολειπόμενη αταξία (MIRAS), το σύνδρομο Charlevoix-Saguenay με την χαρακτηριστική σπαστικότητα, η πρώιμη έναρξης παρεγκεφαλιδική αταξία με διατηρημένες τενόντιες αντανakλασεις, η νεογνική νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία, το σύνδρομο Marinesco-Sjogren, η αταξία με ανεπάρκεια συνένζυμου Q10 και η αταξία οπισθίων δεσμών με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Η αταξία που οφείλεται σε ανεπάρκεια Q10 αποτελεί ξεχωριστή, σημαντική οντότητα καθώς με υποκατάσταση του συνένζυμου δύναται να βελτιωθεί η κλινική εικόνα [Musumeci O. et al 2001].

Η **δεύτερη κατηγορία** περιλαμβάνει τις αταξίες που σχετίζονται με βλάβη στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αταξία-τηλεαγγειεκτασία. Χαρακτηρίζεται από προοδευτικά επιδεινούμενη αταξία, χοριοαθηρωτικές κινήσεις, τηλεαγγειεκτασίες στο δέρμα και τους οφθαλμούς. Επιπλέον, οι ασθενείς είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις του αναπνευστικού και τις αιματολογικές κυρίως κακοήθειες [Rothblum-Oviatt C. et al 2016].

Στην κατηγορία αυτή επιπλέον ταξινομούνται η αταξία με οπτικοκινητική απραξία τύπου 1 και 2, η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία με αξονική νευροπάθεια και η μελαγχρωματική ξηροδερμία [Sailer A. et al 2012].

Η **τρίτη κατηγορία** περιλαμβάνει τις συγγενείς αταξίες και χαρακτηριστικά τις δυσμορφίες της παρεγκεφαλίδας όπως η υποπλησία και η απλησία της παρεγκεφαλίδας, την απλησία του σκώληκα, το σύνδρομο Joubert, και τις δυσπλησίες Chiari και Dandy-Walker. Η κλινική εικόνα των συνδρόμων αυτών περιλαμβάνει εκτός της αταξίας τον υδροκέφαλο, τις επιληπτικές κρίσεις και την σπαστικότητα.

Η **τέταρτη κατηγορία** περιλαμβάνει τις αταξίες σε έδαφος μεταβολικών νοσημάτων. Η σημαντικότερη εξ αυτών είναι η αταξία από μεμονωμένη ανεπάρκεια βιταμίνης E, καθώς θεωρείται αναστρέψιμη. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται λυσοσωμικά νοσήματα, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, η νόσος Wilson, οι λευκοδυστροφίες με κύριο εκπρόσωπο την αδρενολευκοδυστροφία, και άλλες ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού. Επιπλέον, η νευροακανθοκυττάρωση με πιο συχνή την αβηταλιποπρωτεΐναιμία.

Η νευροακανθοκυττάρωση πρόκειται για ομάδα υπολειπόμενων νοσημάτων χαρακτηριζόμενα από παρουσία ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και εκφύλιση δομών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αν και το σύνθημα είναι η παρουσία υπερκινητικών διαταραχών, έχει βρεθεί ότι συνδυάζεται με υποβητα-

λιποπρωτεΐναιμία και ανεπάρκεια βιταμίνης E, συνεπώς και αταξία.

Γενετική των υπολειπόμενων κληρονομικών αταξιών

Οι υπολειπόμενες αταξίες είναι μονογονιδιακά νοσήματα με το αυτοσωματικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομησης. Πρόκειται είτε για σημειακές μεταλλάξεις και ελλείμματα, είτε για επαναλήψεις νουκλεοτιδίων. Οι μεταλλάξεις μπορεί να απαντώνται τόσο στην κωδικοποιούσα, όσο και στη μη κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου. Στην αταξία Friedreich η μετάλλαξη αφορά επανάληψη του τρινουκλεοτιδίου GAA στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου της φραταξίνης. Φυσιολογικά ανιχνεύονται 8 με 22 επαναλήψεις, ενώ στην αταξία Friedreich 66 με 1700.

ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ

Οι φυλοσύνδετες αταξίες είναι μία μικρή ομάδα αταξιών, οι οποίες κληρονομούνται με τον φυλοσύνδετο τρόπο. Τα γονίδια εδράζονται στο χρωμόσωμα X και λόγω της μοναδικότητας του χρωμοσώματος στα άρρενα, το σύνολο των φορέων πάσχει ανεξάρτητα από το αν το γονίδιο είναι υπολειπόμενο ή επικρατές. Τα θήλεα είναι κατά κανόνα φορείς και δεν νοσούν, εκτός αν είναι ομοζυγώτες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα φυλοσύνδετης αταξίας είναι η φυλοσύνδετη σιδηροβλαστική αναιμία με αταξία. Μία ιδιαίτερη περίπτωση φυλοσύνδετης αταξίας είναι η σχετιζόμενη με το σύνδρομο ευθραύστου X. Αφορά και αυτό κυρίως άρρενες άνω των 50 ετών και χαρακτηρίζεται από προοδευτική αταξία και τρόμο καθώς και ήπια νοτική υστέρηση.

ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα μιτοχονδριακά νοσήματα αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα νοσημάτων, τα οποία κατά βάση είναι πολυσυστηματικά. Η συμπτωματολογία τους αφορά σε όργανα τα οποία απαιτούν μεγάλα ποσά ενέργειας και μπορούν να προέρχονται, είτε από μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA, είτε από μεταλλάξεις στο πυρηνικό DNA, σε γονίδια όμως που αφορούν το μιτοχόνδριο και την λειτουργία του. Το πρότυπο κληρονομησης ποικίλει. Αν πρόκειται για μετάλλαξη στο μιτοχονδριακό DNA μόνο η μητέρα κληρονομεί στα παιδιά το νόσημα. Επί μετάλλαξης στο πυρηνικό DNA ακολουθείται η μεντελιανή κληρονομικότητα [DiMauro S. et al 2013]. Εδώ συμπεριλαμβάνονται μεταξύ άλλων η μυοκλονική αταξία με κύρια νοσήματα τη μυοκλονική επιληψία με ερυθρορακώδεις ίνες (MERRF) και το σύνδρομο Kearns-Sayre.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΤΑΞΙΑ

Ο ασθενής με παρεγκεφαλιδική αταξία αποτελεί μία

από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τον νευρολόγο, και αυτό διότι η αταξία ως σύμπτωμα συνοδεύει μια πλειάδα νευρολογικών νοσημάτων. Το πιο σημαντικό είναι να διασαφηνιστεί αν πρόκειται για επίκτητη ή κληρονομική αταξία.

Ακρογωνιαίος λίθος στη διαγνωστική προσέγγιση της αταξίας είναι το λεπτομερές ιστορικό. Αυτό αφορά αρχικά στο είδος των συμπτωμάτων, στον χρόνο έναρξης αυτών, καθώς και στην μεταβολή τους στον χρόνο.

Η πρώτη έναρξη των συμπτωμάτων με προϊούσα επιδείνωση θέτει την υπόνοια υπολειπόμενης αυτοσωματικής αταξίας, ενώ η όψιμη έναρξη με αργή επιδείνωση κατευθύνει περισσότερο σε επικρατητική αυτοσωματική αταξία του τύπου των SCA ή στην οφειλόμενη σε τοξικές ουσίες. Αντίθετα, η οξεία έναρξης παρεγκεφαλιδική αταξία θέτει την υποψία επίκτητης υποκείμενης συνοσηρότητας όπως, κακοήθεια (παρανεοπλασματικό σύνδρομο), απομυελινωτικά ή αυτοάνοσα νοσήματα, αγγειακές διαταραχές και λοιμώδεις ή μεταλοιμώδεις καταστάσεις.

Επικουρικά λειτουργεί και η παρουσία άλλων συνοδών νοσημάτων που δύναται να συνοδεύουν τύπους παρεγκεφαλιδικής αταξίας όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Επιπλέον, σημειώνεται η κατάχρηση αλκοόλ, η έκθεση σε τοξικές ουσίες και συνεκτιμάται η χρόνια ή προηγούμενη λήψη φαρμάκων όπως πχ φαινυτοΐνη. Σημαντικό στοιχείο στο ιστορικό είναι οι διατροφικές συνήθειες του ασθενούς από τις οποίες θα τεθεί η υπόνοια για έλλειψη σημαντικών βιταμινών ή ιχνοστοιχείων όπως η βιταμίνη B12.

Ακολουθώντας, σημαντική θέση κατέχει και το οικογενειακό ιστορικό. Σημειώνεται η ύπαρξη άλλων ατόμων στο ευρύτερο οικογενειακό περιβάλλον με παρόμοια συμπτωματολογία και ολοκληρώνεται γενεαλογικό δέντρο με σκοπό την εύρεση του τρόπου κληρονομησης. Το είδος κληρονομησης θα μας κατευθύνει προς τη σωστή κατεύθυνση για την εκτέλεση πιο εξειδικευμένου ελέγχου όπως ο γενετικός.

Όσον αφορά στη νευρολογική εξέταση του ασθενούς, θα πρέπει να ελεγχθεί το σύνολο των λειτουργικών συστημάτων και να δοθεί έμφαση στη συμμετοχή τόσο του πυραμιδικού όσο και του εξωπυραμιδικού συστήματος, καθώς και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Επίσης, σημαντική είναι η εξέταση των ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών για αποκλεισμό διαταραχών όπως το σύνδρομο του ευθραύστου X, όπως και η επισκόπηση της γενικής εικόνας του ασθενούς για ανεύρεση τυχόν δυσμορφιών όπως η κυφωσκολίωση, δερματικών βλαβών όπως οι τηλεγγειεκτασίες, αλλά και το προσώπιο του ασθενούς, ευρήματα τα οποία θα συμβάλουν στην διάγνωση.

Η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου σε αυτό το στάδιο ολοκληρώνει τη διαγνωστική διαδικασία καθώς αποκλείει δομικές, αναπτυξιακές, χωροκατακτητικές και αγγειακές προέλευσης βλάβες. Παράλληλα, αναδεικνύει απομυελινωτικά νοσήματα, λευκοδυστροφίες, και φυσικά την μορφολογία της

παρεγκεφαλίδας και των επιμέρους δομών της.

Ακολουθεί η ΟΝΠ τα ευρήματα της οποίας θα συμβάλουν στη διάγνωση με έμφαση στην κυτταρολογική εξέταση.

Επί υποψίας ή παρουσίας επιληπτικής δραστηριότητας η διενέργεια ΗΕΓ κρίνεται απαραίτητη όπως και ο νευροφυσιολογικός έλεγχος του περιφερικού νευρικού συστήματος σε πιθανή συμμετοχή του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Η εξέταση του ασθενούς για διαταραχές από τους οφθαλμούς (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια), τα ώτα (νευροαισθητήρια βαρηκοΐα), καθώς και την καρδιά (μυοκαρδιοπάθεια) αποτελεί βασικό στοιχείο για την διαφοροδιάγνωση. Συνύπαρξη των ανωτέρω παθήσεων συναντούμε σε ασθενείς με κληρονομικές αταξίες.

Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη βιοχημικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων της B12 και των θυρεοειδικών ορμονών. Αναλόγως των κλινικών ενδείξεων συστήνεται ιολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένου και του HIV, καθώς και πλήρης ανοσολογικός έλεγχος με ταυτόχρονο έλεγχο και για κοιλιοκάκη. Στον ανοσολογικό έλεγχο θα πρέπει να πάντα να περιλαμβάνονται τα αντισώματα έναντι της GAD.

Αναπόσπαστο κομμάτι αποτελεί η μέτρηση των επιπέδων των βιταμινών Ε, του συμπλέγματος Β, καθώς και των απολιποπρωτεϊνών για αποκλεισμό των αντίστοιχων καταστάσεων που οφείλονται σε έλλειψη αυτών. Η μέτρηση των επιπέδων των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλυσίδας είναι χρήσιμη σε περίπτωση συμβατής κλινικής και ακτινολογικής εικόνας με λευκοδυστροφία.

Επί ταυτόχρονης κλινικής εικόνας ανοϊκού συνδρόμου ή / και ψυχιατρικών διαταραχών τίθεται επιπλέον η υπόνοια των νόσων prion με περαιτέρω έλεγχο στο ENY των εν λόγω δεικτών όπως η πρωτεΐνη 14-3-3 και ειδικότερα της RT-QuIC.

Έλεγχος για πιθανή παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική αταξία διενεργείται επί συμβατού ιστορικού και κλινικής εικόνας και συμπεριλαμβάνει αντισώματα για παρανεοπλασματικά σύνδρομα όπως και την ποζιτρονική τομογραφία για ανάδειξη πιθανής κακοήθειας.

Η εφαρμογή της νέας τεχνολογίας των next generation sequencing στη καθημερινή κλινική αναμένεται να συμβάλει τα μέγιστα στην έγκαιρη και ακριβή διάγνωση των ασθενών με κληρονομικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες.

Βιβλιογραφία

1. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Cañizares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos

- R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271(5254):1423-7.
2. DiMauro S, Schon E, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9, 429-444
3. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9(9):885-94.
4. Harding AE. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: a clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981; 44(6):503-8.
5. Mancuso M, Orsucci D, Siciliano G, Bonuccelli U. The genetics of ataxia: through the labyrinth of the Minotaur, looking for Ariadne's thread. *J Neurol.* 2014;261 Suppl 2:S528-41.
6. Musumeci O, Naini A, Slonim AE, Skavin N, Hadjigeorgiou G, Krawiecki N, Weissman BM, Tsao CY, Mendell JR, Shanske S, De Vivo DC, Hirano M, DiMauro S. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology.* 2001; 56(7):849-55.
7. Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, Dupré N. Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. *Cerebellum Ataxias* 2017 ;4:3.
8. Choi KD, Choi JH. Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. *J Mov Disord.* 2016; 9(3):129-35.
9. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *Hereditary Ataxia Overview.* GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 1998 Oct 28 [updated 2016 Nov 3].
10. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1):159
11. Sailer A, Houlden H. Recent advances in the genetics of cerebellar ataxias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12(3):227-36.
12. Shakkottai VG, Fogel BL. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin.* 2013; 31(4):987-1007.
13. Storey E. Genetic cerebellar ataxias. *Semin Neurol.* 2014 ;34(3):280-92.
14. Sun YM, Lu C, Wu ZY. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype - a review. *Clin Genet.* 2016 Oct;90(4):305-14
15. Takahashi H, Ohama E, Naito H, et al. Hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical and pathologic variants in a family. *Neurology* 1988; 38(7):1065-70.