Προσεγγίζοντας τις κληρονομικές αταξίες

Κούτσης Γεώργιος, Πάνας Μάριος
Μονάδα Νευρογενετικής, Α΄Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη
Οι κληρονομικές αταξίες είναι σπάνια νοσήματα με μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια, γεγονός που μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό πρόβλημα. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να δώσει πρακτικές κατευθύνσεις στον κλινικό νευρολόγο που θα τον διευκολύνουν στον εντοπισμό μιας πιθανής κληρονομικής αταξίας και στην επαρκή διερεύνησή της με βάση τις νεότερες διεθνείς διαγνωστικές κατευθύνσεις, αλλά και πιο ειδικά δεδομένα για τον Ελληνικό πληθυσμό. Αναπτύσσεται αρχικά μια γενική προσέγγιση στον αταξικό ασθενή και αναλύονται τα ειδικά κλινικά χαρακτηριστικά που θέτουν την υποψία μιας κληρονομικής αταξίας, με ειδική μνεία στον σποραδικό ασθενή που αποτελεί συχνά διαγνωστικό πρόβλημα. Στη συνέχεια γίνεται μια περιληπτική αναφορά στις αυτοσωμικές υπολειπόμενες, αυτοσωμικές επικρατητικές, φυλοσύνδετες και μιτοχονδριακές αταξίες, εστιάζοντας στα κλινικά εκείνα χαρακτηριστικά που έχουν ιδιαίτερη διαγνωστική σημασία. Τέλος, προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενών με βραδείας εγκατάστασης παρεγκεφαλιδική αταξία.
Λέξεις κλειδιά: κληρονομικές αταξίες, αυτοσωμικές επικρατητικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες, αυτοσωμικές υπολειπόμενες παρεγκεκφαλιδικές αταξίες, αταξία Friedreich, SCA

Approaching the hereditary ataxias

Koutsis G., Panas M.
Neurogenetics Unit, 1st Department of Neurology, University of Athens, Eginition Hospital

Abstract
Hereditary ataxias are rare disorders characterized by significant clinical and genetic heterogeneity that can pose a diagnostic challenge. The present paper aims to provide practical guidance to clinical neurologists that may assist them in identifying potential heredoataxias and investigating them according to the latest international guidelines, but also recent data from the study of the Greek population. A general approach to the ataxic patient is initially presented, analyzing specifically any clinical features that may lead one to suspect a hereditary cause and focusing on the sporadic patient, who often poses a diagnostic challenge. A brief outline of the autosomal recessive, autosomal dominant, X-linked and mitochondrial hereditary ataxias follows, focusing on clinical features of diagnostic importance. Finally, a diagnostic algorithm is proposed for patients with slowly progressive cerebellar ataxia.
Keywords: hereditary ataxia, autosomal dominant cerebellar ataxia, autosomal recessive cerebellar ataxia, Friedreich's ataxia, SCA

Εισαγωγή

Οι κληρονομικές αταξίες είναι σπάνια νοσήματα με μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια, γεγονός που μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό πρόβλημα για τον κλινικό νευρολόγο. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται γενετικά νοσήματα στα οποία η εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας και ενίοτε του στελέχους ή των οπισθίων δεσμών αποτελούν το προεξάρχον κλινικό χαρακτηριστικό. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι οι αμιγείς κληρονομικές αταξίες είναι ιδιαίτερα σπάνιες και ότι στις περισσότερες περιπτώσεις προσβάλλονται σε μικρότερο βαθμό και άλλα λειτουργικά συστήματα εντός ή και εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος [1].

Στο σύνολο τους οι κληρονομικές αταξίες δεν φαίνεται να ξεπερνούν σε συχνότητα το 1/10.000 στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς [1]. Ως μέτρο σύγκρισης παραθέτουμε τον επιπολασμό της μυοτονικής δυστροφίας, ο οποίος υπολογίζεται στο 1/8.000 [2]. Δηλαδή, όλοι μαζί οι γενετικοί τύποι κληρονομικών αταξιών που ξεπερνούν τους 100, είναι σπανιότεροι από μια αρκετά σπάνια κληρονομική μυϊκή δυστροφία. Συνέπεια αυτού είναι ότι ο μέσος νευρολόγος δεν τίθεται συχνά προ του διαγνωστικού διλήμματος που γεννά η υποψία μιας κληρονομικής αταξίας. Σκοπός

του παρόντος άρθρου είναι να δώσει πρακτικές κατευθύνσεις στον κλινικό νευρολόγο που θα τον διευκολύνουν να εντοπίσει μια πιθανή κληρονομική αταξία μέσα στο σύνολο των αταξικών ασθενών και να τη διερευνήσει επαρκώς με βάση τόσο τις νεότερες διεθνείς διαγνωστικές κατευθύνσεις, όσο και πιο ειδικά δεδομένα που πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί από τη μελέτη του Ελληνικού πληθυσμού [3,4].

Γενική προσέγγιση του αταξικού ασθενή

Η επιτυχημένη διάγνωση του αταξικού ασθενή απαιτεί, ίσως περισσότερο απ' ότι σε άλλα νευρολογικά νοσήματα, μια συστηματική διαγνωστική προσέγγιση που κατ' αρχήν βασίζεται σε μια κλινικά χρήσιμη ταξινόμηση [1]. Η ταξινόμηση αυτή γίνεται με βάση την ηλικία έναρξης της νόσου, τον τρόπο εγκατάστασής της και την κληρονομικότητα. Χωρίζονται έτσι οι αταξίες σε πρώιμης έναρξης (<25 έτη) και όψιμης έναρξης (>25 έτη), σε οξείας, υποξείας ή βραδείας εγκατάστασης και τέλος σε επίκτητες ή κληρονομικές, μολονότι το τελευταίο στοιχείο συχνά δύσκολα μπορεί να αποσαφηνισθεί από το ιστορικό (πίνακας 1).

Σε γενικές γραμμές, αταξίες οξείας ή υποξείας εγκατάστασης είναι σχεδόν πάντα επίκτητες. Εξαίρεση αποτελούν μόνο οι πολύ σπάνιες κληρονομικές επεισοδιακές αταξίες και ορισμένες μεταβολικές αταξίες της πρώτης παιδικής ηλικίας που μπορούν να εγκατασταθούν οξέως. Από τις αταξίες με βραδεία εγκατάσταση, όσες έχουν πρώιμη έναρξη είναι σχεδόν πάντα κληρονομικής αιτιολογίας, ενώ όσες έχουν όψιμη έναρξη είναι πιο συχνά επίκτητες, μολονότι κάποιες μπορεί να είναι και κληρονομικές (συνήθως επικρατητικές) [1].

Στη πλειονότητα των περιπτώσεων, οι επίκτητες αταξίες μπορούν να διαγνωσθούν επιτυχώς από τα ειδικά κλινικά τους χαρακτηριστικά και έναν πρώτο παρακλινικό έλεγχο (μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, εξέταση ΕΝΥ, γενικές βιοχημικές, αιματολογικές και ανοσολογικές εξετάσεις). Σε σπανιότερες περιπτώσεις απαιτείται πιο ειδικός παρακλινικός έλεγχος, όπως για παράδειγμα στις παρανεοπλασματικές αταξίες, στην αταξία οφειλόμενη σε ανεπάρκεια βιταμίνης Ε, στην αταξία που σχετίζεται με δυσανεξία στη γλουτένη ή στην αταξία που σχετίζεται με anti-GAD αντισώματα [1,5].

Σε κάποιες περιπτώσεις, ο παρακλινικός έλεγχος μιας επίκτητης αταξίας αναδεικνύει μόνο μη ειδικά ευρήματα (π.χ. παρεγκεφαλιδική ατροφία). Χαρακτηριστικά παραδείγματα μπορεί να είναι η παρεγκεφαλιδική μορφή της ατροφίας πολλαπλών συστημάτων και η ιδιοπαθής παρεγκεφαλιδική αταξία όψιμης έναρξης. Στις περιπτώσεις αυτές δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα μιας κληρονομικής αταξίας που όμως παρουσιάζεται ως σποραδικό περιστατικό [5]. Είναι άλλωστε κλινικά διαπιστωμένο ότι τέτοια περιστατικά παραπέμπονται συχνά για γενετικό έλεγχο. Πότε όμως αλήθεια οφείλουμε να έχουμε ισχυρή υποψία για μια κληρονομική αταξία;

Πότε τίθεται υποψία κληρονομικής αταξίας

Μια σειρά στοιχείων από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς μπορούν να οδηγήσουν τον κλινικό στην υποψία της γενετικής φύσης μιας αταξίας. Πρώτον, η παρουσία σαφούς οικογενειακού ιστορικού, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται με μεγάλη προσοχή και να περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις γενιές. Στην περίπτωση επικρατητικής αταξίας, τις περισσότερες φορές διαπιστώνεται ότι νοσούν άτομα σε κάθε γενιά, υπάρχει δηλαδή κάθετη κληρονομικότητα. Στην περίπτωση υπολειπόμενης αταξίας, μπορεί κανείς να διαπιστώσει άνω του ενός πάσχοντες στην ίδια γενιά (οριζόντια κληρονομικότητα). Ωστόσο, σε μικρές οικογένειες αυτή η πληροφορία συχνά λείπει. Δεύτερον, η σαφής παρουσία συγγένειας εξ' αίματος στους γονείς, δεδομένου ότι η ενδογαμία αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης υπολειπόμενων νοσημάτων. Επίσης, η έμμεση ένδειξη ότι μπορεί να υπάρχει μακρινή συγγένεια εξ' αίματος στους γονείς είναι σημαντική. Όταν μητέρα και πατέρας κατάγονται από την ίδια ή κοντινές περιοχές αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης υπολειπόμενων αταξιών. Τρίτον, η παρουσία μιας βραδέως επιδεινούμενης αταξίας με έναρξη πριν τα 25 έτη. Αυτή παραπέμπει συνήθως σε κάποιο υπολειπόμενο νόσημα. Τέλος, η κλινική εικόνα μιας βραδέως επιδεινούμενης παρεγκεφαλιδικής και αισθητικής αταξίας με καταργημένα τενόντια, σημείο Babinski, σκολίωση και κοιλοποδία, η οποία, ανεξαρτήτως άλλων δεδομένων, οφείλει να κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη στην αταξία Friedreich, τη συχνότερη κληρονομική αταξία.

Από τα παραπάνω μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι η παρουσία οικογενειακού ιστορικού δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για να υποψιαστεί κανείς μια κληρονομική αταξία, γεγονός που οδηγεί στο πρόβλημα του σποραδικού ασθενή.

Το πρόβλημα του σποραδικού ασθενή

Η απουσία οικογενειακού ιστορικού δεν αποκλείει την παρουσία μιας κληρονομικής αταξίας. Οι λόγοι είναι πολλοί και χρήσιμο είναι να τους απαριθμήσουμε περιληπτικά. Πρώτον, μπορεί να μην είναι σαφείς οι πληροφορίες ή να μην υπάρχουν πληροφορίες για το οικογενειακό ιστορικό ή να υφίσταται ψευδής πατρότητα. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχουμε ψευδώς αρνητικό οικογενειακό ιστορικό. Δεύτερον, σε μικρές οικογένειες, όπως προαναφέρθηκε, οι υπολειπόμενες αταξίες μπορεί να εμφανίζονται ως σποραδικές. Τρίτον, οι επικρατητικές αταξίες μπορούν σπάνια να εμφανισθούν de novo (πρώτη εμφάνιση παθολογικής μεταλλαγής). Τέταρτον, σε αταξίες όψιμης έναρξης, ενδέχεται οι φορείς του παθολογικού γονιδίου να μην προλαβαίνουν να νοσήσουν και να αποβιώσουν λόγω κάποιας άλλης πάθησης. Τέλος, σε περιπτώσεις κληρονομικών αταξιών που οφείλονται σε δυναμικές μεταλλαγές (επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων) στις οποίες παρατηρείται έντονα το φαινόμενο της επίσπευ-

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των παρεγκεφαλιδικών αταξιών με βάση την ηλικία έναρξης, τον τρόπο εγκατάστασης και την κληρονομικότητα. Γενικά ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός και σημειώνονται μόνο οι σημαντικότερες ή συχνότερες από τις αταξίες.

Ηλικία έναρξης	Εγκατάσταση-πορεία		
Πρώιμη έναρξη (<25 έτη)	Οξεία εγκατάσταση με ή χωρίς διαλείπουσα πορεία	Υποξεία εγκατάσταση με ή χωρίς προοδευτική επιδείνωση	Βραδεία εγκατάσταση με προοδευτική επιδείνωση
		Επίκτητες	
	Ιογενής παρεγκεφαλίτιδα, ADEM, αγγειακά επεισόδια, οξεία φαρμακευτική τοξικότητα, σύνδρομο Miller-Fisher, ημικρανία βασικής	Όγκοι οπισθίου βόθρου (πρωτοπαθείς), αγγειακές δυσπλασίες, διαλείπουσα ΣΚΠ, SSPE, παρεγκεφαλιδικό απόστημα, σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου	Χρόνια φαρμακευτική τοξικότητα, Δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα
		Κληρονομικές	
	Αυτοσωμικές επικρατείς Επεισοδικές αταξίες (EA1-7) Αυτοσωμικές υπολειπόμενες Εγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού		Αυτοσωμικές υπολειπόμενες Αταξία Friedreich AT, AOA1, AOA2, ARSACS Μεταβολικές αταξίες (AVED, νόσος Refsum, χολεστανόλοση, αβνταλιπο-πρωτεϊναιμία, νόσος Wilson) Φυλοσύνδετες Αδρενολευκοδυστροφία Μιτοχονδριακές Οφειλόμενες σε μεταλλαγές στο γονίδιο POLG Αυτοσωμικές επικρατείς Σπάνια, π.χ. SCA7
Όψιμη έναρξη (>25 έτη)	Οξεία εγκατάσταση με ή χωρίς διαλείπουσα πορεία	Υποξεία εγκατάσταση με ή χωρίς προοδευτική επιδείνωση	Βραδεία εγκατάσταση με προοδευτική επιδείνωση
		Επίκτητες	
	Αγγειακά επεισόδια, οξεία φαρμακευτική τοξικότητα, τραύμα-υποξαιμία-θερμοπληξία, εγκεφαλοπάθεια Wernicke, σύνδρομο Miller Fisher	Διαλείπουσα ΣΚΠ, όγκοι οπισθίου βόθρου (δευτεροπαθείς), αγγειακές δυσπλασίες, παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, φλεγμονώδη νοσήματα- αγγειίτιδες, παρεγκεφαλιδικό απόστημα, HIV, νόσος Whipple, σποραδική Jacob-Creutzfeld, εγκεφαλοπάθεια Hashimoto	Πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, χρόνια φαρμακευτική τοξικότητα, δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα, ένδοια βιταμίνης Ε ή Β12, επιπολής σιδήρωση, αταξία σχετιζόμενη με δυσανεξία στη γλουτένη, αταξία με anti-GAD, υποθυρεοειδισμός, ατροφία πολλαπλών συστημάτων, ιδιοπαθής παρεγκεφαλιδική αταξία οψίμου ενάρξεως
		Κληρονομιικές	
			Αυτοσωμικές επικρατείς Τύπου I (SCA1,2,3,17 κ.α.) Τύπου II (SCA7) Τύπου III (SCA6 κ.α.) Φυλοσύνδετες FXTAS Μιτοχονδριακές Σπάνια, π.χ. οφειλόμενες σε μεταλλαγές στο γονίδιο POLG Αυτοσωμικές υπολειπόμενες Σπάνια, π.χ. αταξία Friedreich οψίμου ενάρξεως

ΣΚΠ: *σκλήρυνση κατά πλάκας,* ***ADEM:*** *acute disseminated encephalomyelitis (οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα),* ***SSPE:*** *subacute sclerosing panencephalitis (υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα), AT: αταξία τηλαγγειεκτασία,* ***AOA1:*** *αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 1,* ***AOA2:*** *αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 2,* ***ARSACS:*** *autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (αυτοσωμική υπολειπόμενη σπαστική αταξία του Charlevoix-Saguenay),* ***AVED:*** *ataxia with vitamin E deficiency (αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης Ε),* ***SCA:*** *spinocerebellar ataxia,*

σης, ενδέχεται τα τέκνα να νοσήσουν πριν εμφανιστεί η νόσος στους γονείς (π.χ. SCA7). Ένας γενικός κανόνας ιδιαίτερα χρήσιμος κλινικά είναι ότι μια σποραδική αταξία με πρώιμη ηλικία έναρξης (25 έτη) συνήθως υποκρύπτει κληρονομικό νόσημα, ενώ μια σποραδική αταξία με όψιμη έναρξη κατά κανόνα οφείλεται σε επίκτητο νόσημα.

Στηριζόμενος στις παραπάνω βασικές αρχές ο κλινικός ιατρός μπορεί να οδηγηθεί στην ισχυρή υποψία μιας κληρονομικής αταξίας. Αν το οικογενειακό ιστορικό δεν δίνει περισσότερες πληροφορίες για τον τρόπο μεταβίβασης της νόσου, τότε η ηλικία έναρξης μπορεί να δώσει κάποιες έμμεσες ενδείξεις ως προς το θέμα αυτό. Σε γενικές γραμμές, κληρονομικές αταξίες με έναρξη πριν τα 25 έτη είναι υπολειπόμενες, και με έναρξη μετά τα 25 έτη είναι επικρατητικές [1]. Στο σημείο αυτό καλό είναι να αναφερθούμε σύντομα στις πιο σημαντικές κληρονομικές αταξίες, ταξινομώντας τες με βάση τον τρόπο μεταβίβασης και αναδεικνύοντας κάποια κλινικά στοιχεία που μπορεί να τις χαρακτηρίζουν και άρα να μας προσανατολίσουν σωστά στη διάγνωση.

Οι υπολειπόμενες κληρονομικές αταξίες

Οι υπολειπόμενες κληρονομικές αταξίες αποτελούν τη συχνότερη ομάδα κληρονομικών αταξιών με συνολικό επιπολασμό 7/100.000 του γενικού πληθυσμού [6]. Συνήθως είναι επιπλεγμένες αταξίες με προσβολή και άλλων νευρικών και εξω-νευρικών συστημάτων [7]. Η συχνότερη από αυτές είναι η αταξία του Friedreich που αποτελεί στους περισσότερους πληθυσμούς άνω του 50% των υπολειπόμενων αταξιών [8]. Πρόσφατη μελέτη στον Ελληνικό πληθυσμό ανέδειξε ότι 51,3% των ασθενών με ισχυρή υποψία υπολειπόμενης κληρονομικής αταξίας έπασχαν από αταξία του Friedreich [4]. Η κλινική της εικόνα συνίσταται σε μια βραδέως επιδεινούμενη αλλά βαριά παρεγκεφαλιδική και αισθητική αταξία με καταργημένα τενόντια, σημείο Babinski, σκολίωση και κοιλοποδία με συνήθη ηλικία έναρξης στην εφηβεία και σπάνια μετά το 25ο έτος. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δεν αναδεικνύει ιδιαίτερη παρεγκεφαλιδική ατροφία, κάτι που βοηθά διαφοροδιαγνωστικά. Πρέπει να τονισθεί ότι συχνά προσβάλλεται ο καρδιακός μυς γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε βαριά καρδιοπάθεια. Μπορούν επίσης να εμφανίστουν κώφωση, οπτική ατροφία και σακχαρώδης διαβήτης [7]. Οι ασθενείς είναι συνήθως ομοζυγώτες για μια παθολογική επέκταση επαναλήψεων GAA σε μη-κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου ***FXN.*** Σπάνια είναι ετεροζυγώτες με επέκταση GAA στο ένα αλλήλιο και σημειακή μετάλλαγή στο άλλο (σύνθετοι ετεροζυγώτες). Η συχνότητα των φορέων στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1/100, γεγονός με μεγάλη κλινική σημασία διότι σε περιπτώσεις φορίας του ενός γονέα είναι απαραίτητο να ελέγχεται γονιδιακά και ο άλλος γονέας ακόμα και αν δεν υπάρχει κρούσμα αταξίας Friedreich στο δικό του γενεαλογικό δένδρο [8].

Ένας σημαντικός αριθμός υπολειπόμενων αταξιών είναι μεταβολικής αιτιολογίας και μπορούν να διαγνωσθούν με ειδικές μεταβολικές εξετάσεις χωρίς τη διενέργεια γονιδιακού ελέγχου. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι η κληρονομική αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης Ε, η νόσος Refsum, η χολεστανόλοση, η αβηταλιποπρωτεϊναιμία και η νόσος Wilson (στη σπάνια αταξική της μορφή) [1,7]. Για τη διάγνωση των μεταβολικών αταξιών συστήνεται έλεγχος βιταμίνης Ε, χολεστανόλης, φυτανικού οξέος και σερουλοπλασμίνης στον ορό, καθώς και ηλεκτροφόρηση λιποπρωτεϊνών ορού και μέτρηση χαλκού ούρων 24ωρου.

Στις περιπτώσεις όπου έχουν αποκλεισθεί με τον ειδικό βιοχημικό έλεγχο οι μεταβολικές αταξίες, αλλά και με μοριακό γενετικό έλεγχο η αταξία Friedreich, τότε η διάγνωση αφορά σε μια ομάδα σπάνιων γενετικών αταξιών που επί του παρόντος δεν διερευνώνται μοριακά σε επίπεδο ρουτίνας, τουλάχιστον στη συνήθη Ελληνική πραγματικότητα. Οι σημαντικότερες από αυτές τις αταξίες είναι η αταξία-τηλαγγειεκτασία (AT), η αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 1 (AOA1), η αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 2 (AOA2) και η σπαστική αταξία του Charlevoix-Saguenay (autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay-ARSACS) [1,7,9]. Κλινικά στοιχεία που μπορεί να μας υποψιάσουν για μία από τις παραπάνω διαγνώσεις είναι οι τηλεαγγειεκτασίες στον επιπεφυκότα (AT), η αύξηση α-φετοπρωτεΐνης στον ορό (AT, AOA2), η οφθαλμοκινητική απραξία (AT, AOA1, AOA2) και η μικτή εικόνα πυραμιδικής συνδρομής και παρεγκεφαλιδικής αταξίας (ARSACS). Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι εικόνα σπαστικής αταξίας μπορεί να εμφανίσει σπάνια και η αταξία Friedreich (όταν είναι όψιμης έναρξης με σχετικά μικρές επεκτάσεις GAA), αλλά και κάποιες υπολειπόμενες επιπλεγμένες σπαστικές παραπληγίες (SPG7) [10].

Οι επικρατητικές κληρονομικές αταξίες

Οι επικρατητικές κληρονομικές αταξίες, γνωστές ως spinocerebellar ataxias (SCA), είναι σπανιότερες από τις υπολειπόμενες στους περισσότερους πληθυσμούς (επιπολασμός 1-3/100.000) [11]. Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί τουλάχιστον 37 υπο-τύποι των αταξιών αυτών, οι οποίοι αριθμούνται ανάλογα με την χρονολογία γενετικής τυποποίησής τους (SCA1, 2, 3 κοκ μέχρι SCA37). Η σχετική συχνότητα του κάθε γενετικού υπο-τύπου διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό [11,12]. Σε γενικές γραμμές όμως, οι συχνότεροι γενετικοί υπο-τύποι (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7) συνολικά αντιπροσωπεύουν άνω του 50% όλων των επικρατητικών αταξιών [11,12]. Πρόσφατη μελέτη στον Ελληνικό πληθυσμό ανέδειξε ως συχνότερες τις SCA1 και SCA7 με σπανιότερες τις SCA2, SCA6 και SCA17 [4]. Σημειώνεται ότι ο υπο-τύπος SCA3 (νόσος Machado-Joseph), συχνός σε ορισμένους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σπάνι-

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ος στην Ελλάδα [4]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι συχνότερες SCA οφείλονται σε δυναμικές μεταλλαγές (επεκτάσεις τρινουκλεοτιδίων), όπως αναφέρθηκε και για την περίπτωση της αταξίας του Friedreich [11,12].

Η κλινική προσέγγιση των επικρατητικών αταξιών στηρίζεται ακόμα και σήμερα σε μια ταξινόμηση που πρότεινε η Harding το 1982, η οποία τις διακρίνει στις τύπου Ι (επιπλεγμένες αταξίες χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια-συχνότεροι υπο-τύποι οι SCA1,2,3), τύπου ΙΙ (επιπλεγμένες αταξίες με αμφιβληστροειδοπάθεια-αποκλειστικός υπο-τύπος η SCA7) και τύπου ΙΙΙ (αμιγείς αταξίες-συχνότερος υπο-τύπος ο SCA6) [13]. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική επικάλυψη των φαινοτύπων με αποτέλεσμα να μην μπορεί ο κλινικός να αποκλείσει με βεβαιότητα κάποιον γενετικό υπο-τύπο μόνο από την κλινική εξέταση. Κατ' επέκταση συνήθως ζητάμε τον μοριακό γενετικό έλεγχο των συχνότερων επικρατητικών αταξιών ως SCA panel (που περιλαμβάνει τις SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 και SCA7) και μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις προχωράμε και σε έλεγχο της SCA17 [3]. Κλινικά στοιχεία που μπορεί να κατευθύνουν πιο στοχευμένα είναι οι αργές σακκάδες (SCA2), η εικόνα Huntington Disease-like (SCA17, DRPLA) και η όψιμη έναρξη (SCA6)[1,12,14].

Φυλοσύνδετες και μιτοχονδριακές κληρονομικές αταξίες

Οι φυλοσύνδετες κληρονομικές αταξίες είναι εξαιρετικά σπάνιες [1]. Η αταξική μορφή της αδρενολευκοδυστροφίας, αν και πολύ σπάνια, μπορεί να διαγνωσθεί με βιοχημικό έλεγχο [1]. Επίσης, το σύνδρομο τρόμου-αταξίας σχετιζόμενο με εύθραυστο Χ (fragile X tremor-ataxia syndrome-FXTAS), το οποίο παρατηρείται κυρίως σε άρρενες φορείς μικρής επέκτασης (premutation) στο γονίδιο ***FMR1***, δε θεωρείται τόσο σπάνιο και καλό είναι να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση σε όψιμης έναρξης αταξίες, ιδίως αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό νοητικής καθυστέρησης σε άρρενα μέλη [1,5]. Η διάγνωση τίθεται με μοριακό γενετικό έλεγχο της επέκτασης CGG στο γονίδιο ***FMR1***.

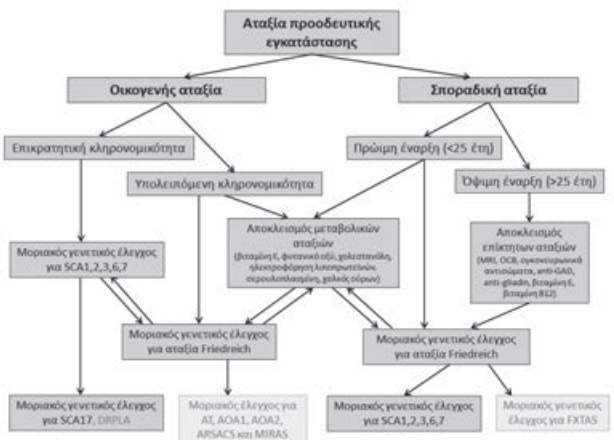
Οι μιτοχονδριακές αταξίες αποτελούν μια σημαντική, αν και σπάνια, υποομάδα των κληρονομικών αταξιών. Η αταξία μπορεί να προεξάρχει ως σύμπτωμα σε αρκετά μιτοχονδριακά νοσήματα, τόσο συνδρομικά (π.χ. MELAS, MERRF, NARP) όσο και μη-συνδρομικά [15]. Στο σημείο αυτό, καλό είναι να επισημανθεί ότι η κλασική μητρική κληρονομικότητα παρατηρείται μόνο σε μιτοχονδριακές παθήσεις που οφείλονται σε βλάβη του μιτοχονδριακού DNA, ενώ σε περιπτώσεις που η μιτοχονδριακή πρωτεΐνη κωδικοποιείται από πυρηνικό DNA, η κληρονομικότητα έχει αυτοσωμικό χαρακτήρα. Ίσως η σημαντικότερη κλινικά ομάδα μιτοχονδριακών αταξιών είναι αυτές που οφείλονται σε μεταλλαγές της μιτοχονδριακής πολυμεράσης POLG (π.χ. mitochondrial recessive ataxia syndrome-MIRAS), η οποία κωδικοποιείται από πυρηνικό γονίδιο [7]. Η υποψία πιθανής μιτοχονδριακής αταξίας μπορεί να ενισχυθεί από την παρουσία κλινικών ευρημάτων χαρακτηριστικών των μιτοχονδροπαθειών, όπως η μυοπάθεια, η εξωτερική οφθαλμοπληγία, η περιφερική νευροπάθεια, η οπτική ατροφία, η κώφωση, η μυοκλονική επιληψία, οι ενδοκρινοπάθειες κ.α. [15].

Διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση των κληρονομικών αταξιών

Στην εικόνα 1 προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την διαγνωστική προσέγγιση του αταξικού ασθενούς. Έχουμε περιοριστεί σε αταξίες με αργή-προοδευτική εγκατάσταση. Ο διαγνωστικός αυτός αλγόριθμος στηρίζεται σε πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα από τον Ελληνικό πληθυσμό αλλά και σε πρόσφατες διεθνείς οδηγίες του EFNS [3,4]. Αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω του χαμηλού αριθμού τέκνων στη σύγχρονη ελληνική οικογένεια (μέσος όρος 1,14), οι υπολειπόμενες αταξίες εμφανίζονται συχνότερα ως σποραδικά παρά ως οικογενή περιστατικά [4]. Αξίζει επίσης, να τονισθεί ότι σε ορισμένες οικογενείς περιπτώσεις δεν είναι δυνατό να καθορισθεί το πρότυπο κληρονομικής μεταβίβασης, οπότε στην κλινική πράξη πρέπει να διερευνάται τόσο το ενδεχόμενο επικρατητικής όσο και το ενδεχόμενο υπολειπόμενης αταξίας. Τέλος, στην πλειονότητα των σποραδικών αταξιών οψίμου ενάρξεως που δεν ανευρίσκεται σαφές επίκτητο αίτιο ο μοριακός γενετικός έλεγχος αποβαίνει αρνητικός. Συνήθως, τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά τελικά διαγιγνώσκονται ως παρεγκεφαλιδική μορφή ατροφίας πολλαπλών συστημάτων ή ως ιδιοπαθής αταξία οψίμου ενάρξεως.

Συνοπτικά, μοριακός γενετικός έλεγχος για αταξία του Friedreich προτείνεται ως έλεγχος πρώτης γραμμής σε οικογενείς αταξίες με υπολειπόμενη κληρονομικότητα και σε σποραδικές αταξίες με πρώιμη έναρξη. Οφείλει, όμως, να γίνεται σε δεύτερη φάση και σε οικογενείς αταξίες όταν δεν είναι επιβεβαιωμένος ο επικρατητικός χαρακτήρας της κληρονομικότητας, καθώς και σε σποραδικές αταξίες με όψιμη έναρξη. Μοριακός έλεγχος για SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 και SCA7 προτείνεται ως έλεγχος πρώτης γραμμής σε οικογενείς αταξίες με επικρατητική κληρονομικότητα. Οφείλει, όμως, να γίνεται σε δεύτερη φάση και σε οικογενείς αταξίες όταν δεν είναι επιβεβαιωμένος ο υπολειπόμενος χαρακτήρας της κληρονομικότητας, καθώς και σε σποραδικές αταξίες. Σε επικρατητικές αταξίες αρνητικές για SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 και SCA7 προτείνεται έλεγχος για SCA17 και σε περιπτώσεις Huntington-disease like προστίθεται γενετικός έλεγχος και για DRPLA. Σε υπολειπόμενες ή πρώιμες σποραδικές αταξίες αρνητικές για αταξία του Friedreich και για μεταβολικές αταξίες συνιστάται μοριακός έλεγχος για AT, AOA1, AOA2, ARSACS και MIRAS, έλεγχος που δύσκολα στέλνεται στην πράξη. Σε σποραδικές αταξίες οψίμου ενάρξεως αρνητικές για αταξία Friedreich συνιστάται, παράλληλα με τον έλεγχο για

Εικόνα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενών με υποψία κληρονομικής αταξίας.



Ενδεικτικά, μοριακός έλεγχος για αταξία του Friedreich, SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 και DRPLA γίνεται στη Μονάδα Νευρογενετικής στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Ο μοριακός έλεγχος για FXTAS γίνεται στο Χωρέμειο, Νοσοκομείο Παίδων Αγ. Σοφία. Μοριακός έλεγχος για AT, AOA1, AOA2, ARSACS και MIRAS (μεταλλαγές στο γονίδιο POLG) δεν προσφέρεται σε επίπεδο ρουτίνας στον Ελληνικό χώρο.
***SCA:** spinocerebellar ataxia (νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία),*
***DRPLA:** dentatorubral pallidoluysian atrophy (οδοντωτοερυθρά ωχροπαλλιδιοϋσιανή ατροφία),*
***OCB:** oligoclonal bands (ολιγοκλωνικά αντισώματα),*
***AT:** αταξία τηλαγγειεκτασία,*
***AOA1:** αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 1,*
***AOA2:** αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 2,*
***ARSACS:** autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (αυτοσωμική υπολειπόμενη αταξία του Charlevoix-Saguenay),*
***MIRAS:** mitochondrial recessive ataxia syndrome (σύνδρομο υπολειπόμενης μιτοχονδριακής αταξίας),*
***FXTAS:** fragile X tremor-ataxia syndrome (σύνδρομο τρόμου-αταξίας σχετιζόμενο με εύθραυστο Χ).*

SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 και SCA7 και έλεγχος για FXTAS.**Μοριακός έλεγχος των κληρονομικών αταξιών: το μέλλον**

Η ραγδαία πρόοδος που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στις μεθόδους αλληλούχισης νέας γενιάς (next generation sequencing-NGS) θα επιτρέψει στο σχετικά άμεσο μέλλον την μοριακή ταυτοποίηση και πολλών από τις σπανιότερες κληρονομικές αταξίες. Η μοριακή διαγνωστική μεθοδολογία που πιθανότατα θα προταθεί, θα ξεκινάει με ένα αρχικό screening των συχνότερων κληρονομικών αταξιών (αταξία Friedreich και SCA1,2,3,6,7,17) με τεχνικές PCR και fragment analysis. Αυτό θα ακολουθείται από τον έλεγχο των λίγων άλλων σπάνιων αταξιών που οφείλονται σε δυναμικές μεταλλαγές (DRPLA, SCA8, SCA10, SCA12), με τις ίδιες τεχνικές. Στη συνέχεια θα μπορεί να γίνει (σε όσους θέλουν και έχουν τη δυνατότητα να επωμιστούν το επιπλέον κόστος) ένα NGS screening ενός panel περίπου 50 «αταξικών» γονιδίων [16]. Η μεθοδολογία αυτή θα ταυτοποιεί το μοριακό σφάλμα σε ένα επιπλέον 15% των ασθενών με κληρονομική αταξία [16]. Αυτό θα επιτρέπει να δίδεται γενετική συμβουλή και να προσφέρεται προγεννητικός έλεγχος. Συνεπώς, στο προσεχές μέλλον, άνω του 50% των ασθενών με υποψία κληρονομικής αταξίας θα μπορεί να λάβει συγκεκριμένη μοριακή διάγνωση και έτσι να επωφελείται από τα πλεονεκτήματα μιας εξειδικευμένης γενετικής συμβουλής. Εξυπακούεται ότι η γενετική συμβουλή οφείλει να δίδεται από νευρολόγους με περαιτέρω εξειδίκευση στα κληρονομικά νοσήματα του νευρικού συστήματος.

Σημεία κλειδιά

- Η σωστή διάγνωση ενός αταξικού ασθενούς πρέπει να έχει ως αφετηρία μια συστηματική κλινική προσέγγιση που βασίζεται κατ' αρχήν στην ηλικία έναρξης, τον τρόπο εγκατάστασης και το οικογενειακό ιστορικό.
- Με σπανιότατες εξαιρέσεις, οι κληρονομικές αταξίες έχουν βραδεία εγκατάσταση και αργή προοδευτική εξέλιξη.
- Μια σποραδική αταξία βραδείας εγκατάστασης με έναρξη πριν τα 25 έτη είναι συνήθως κληρονομικής αιτιολογίας.
- Μια σποραδική αταξία βραδείας εγκατάστασης με όψιμη έναρξη είναι συνήθως επίκτητη.
- Μια κληρονομική αταξία με έναρξη πριν τα 25 έτη είναι συνήθως υπολειπόμενη.
- Μια κληρονομική αταξία με έναρξη μετά τα 25 έτη είναι συνήθως επικρατητική.
- Η αταξία του Friedreich, η σημαντικότερη υπολειπόμενη αταξία, είναι η συχνότερη κληρονομική αταξία στον ελληνικό πληθυσμό.
- Ένας σημαντικός αριθμός υπολειπόμενων αταξιών είναι μεταβολικής αιτιολογίας και δεν απαιτούν μοριακό γενετικό έλεγχο για τη διάγνωση τους.
- Στον ελληνικό πληθυσμό, συχνότερες αυτοσωμικές επικρατητικές αταξίες είναι οι SCA1 και SCA7 και σπανιότερες οι SCA2, SCA6 και SCA17.
- Από τις σπανιότατες φυλοσύνδετες αταξίες, άξια μνείας είναι η αταξία σχετιζόμενη με εύθραυστο Χ (fragile X tremor-ataxia syndrome-FXTAS).

Βιβλιογραφία

1. Koutsis G, Wood NW. Hereditary and acquired ataxias. In: Oxford Textbook of Movement Disorders. Burn DJ (Ed.). Oxford University Press 2013, Oxford, UK, p 282-301.
2. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical and therapeutic challenges. Lancet Neurol 2012;11:891-905.
3. Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B et al. EFNS guidelines

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. Eur J Neurol 2010;17:179-188.
4. Koutsis G, Kladi A, Karadima G, Houlden H, Wood NW, Christodoulou K et al. Friedreich's and other hereditary ataxias in Greece: an 18-year perspective. J Neurol Sci 2014;336:87-92.
5. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. Lancet Neurol 2010;9:94-104.
6. Finsterer J. Ataxias with autosomal, X-chromosomal or maternal inheritance. Can J Neurol Sci 2009;36:409-428.
7. Fogel B, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol 2007;6:245-257.
8. Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. J Neurol 2009;256 (Suppl 1):3-8.
9. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. N Engl J Med 2012;366:636-646.
10. De Bot ST, Willemsen MAAP, Vermeer S, Kremer HPH, van de Warrenburg BPC. Reviewing the genetic causes of spastic-ataxias. Neurology 2012;79:1507-1514.
11. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. Lancet Neurol 2010;9:885-894.
12. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics and pathogenesis. Lancet Neurol 2004;3:291-304.
13. Harding A. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. Lancet 1983;8334:1151-1155.
14. Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. Curr Opin Neurol 2007;20:681-687.
15. Finsterer J. Mitochondrial ataxias. Can J Neurol Sci 2009;36:543-553.
16. Nemeth AH, Kwasniewska AC, Lise S, Parolin Schnekenberg R, Becker EBE, Bera KD et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model.