

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:**Наименование на заболяването**

Ранни малкомозъчни атаксии

Определение на заболяването

Ранните малкомозъчни атаксии са хетерогенна група от невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с церебеларна дисфункция в резултат на изолирана дегенерация на малкия мозък, на неговите аферентни и еферентни пътища. Основната клинична проява е церебеларната атаксия, като е възможно съчетание с увреждане на ретината, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. Заболяванията се унаследяват автозомно-доминантно (АД), автозомно-рецесивно (АР) и Х-рецесивно, налице е и майчино унаследяване.

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)

G11.1

G11.3

Код на заболяването по Orpha code

ORPHA: 1177 (ранна малкомозъчна атаксия със запазени рефлексии), ORPHA: 95 (атаксия на Friedreich), ORPHA: 96 (Friedreich подобна атаксия), ORPHA: 139485 (АР атаксия при CoQ дефицит), ORPHA: 1188 (синдром на атаксия-глухота-умствена изостаналост) ORPHA: 280620 (синдром на Ramsay Hunt), ORPHA: 453521 (АР спиноцеребеларна атаксия, SCA, тип 17, SCAE17), ORPHA: 412057 (SCAR16), ORPHA: 404481 (АР церебеларна атаксия-епилепсия-интелектуален дефицит), ORPHA:404499 (SCAR15), ORPHA:404493 (SCAR23), ORPHA: 284282 (SCAR12), ORPHA: 284271 (SCAR11), ORPHA: 363429 (АР церебеларна атския-пирамидни белези-нистагъм-окуломоторна атския синдром), ORPHA: 95434 (SCAR4), ORPHA: 363432 (SCAR18), ORPHA: 324262 (SCAR13), ORPHA: 98 (синдром на Charlevoix-Saguenay) ORPHA: 95433 (SCAR3), ORPHA:83472 (церебеларна атаксия-интелектуален дефицит-оптична атория-кожна симптоматика синдром) ORPHA: 1171 (синдром на CAPOS) ORPHA: 1174 (церебеларна атския-ектодермална дисплазия синдром), ORPHA: 284324 (SCAR7), ORPHA: 88637 (4Н синдром), ORPHA: 1186 (синдром на Ohaha, спиноцеребеларна атския с начало в кърмаческа възраст), ORPHA: 559 (синдром на Marinesco-Sjogren), ORPHA: 2579 (синдром на Furukawa-Takagi-Nakao синдром), ORPHA: 2589 (миоклонус-церебеларна атския-нарушение на слуха синдром), ORPHA: 88628 (АР задностълбцова атаксия и retinitis pigmentosa) ORPHA: 448251 (SCAR19) ORPHA: 557056 (спастична атаксия-дизартрия) ORPHA: 352403 (SCAR14), ORPHA: ORPHA: 98773 (SCA21), ORPHA:101109 (SCA28), ORPHA: 1955 (SCA34), 247765 (Х свързана церебеларна атаксия), ORPHA: 1175 (Х свързана прогресивна церебеларна атаксия), ORPHA: 85297 (Х свързана спиноцеребеларна атаксия тип 3), ORPHA: 85292 (Х свързана спиноцеребеларна атския тип 4), ORPHA: 96 (АД спино-церебеларни атаксии), ORPHA: 100 (атаксия-телеангиектазия), ORPHA: 64753 (атаксия с окуломоторна апраксия тип 1-4), ORPHA: 100 (атаксия-телеангиектазия), ORPHA: 64753 (атаксия с окуломоторна апраксия тип 1-4), ORPHA: 370109 (атаксия-телеангиектазия варианти), ORPHA: 251347 (атаксия-телеангиектазия подобни заболявания).

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Липсват епидемиологични проучвания за честотата на ранните малкомозъчни атаксии в България.

През 2020 година в Клиниката по нервни болести за деца са хоспитализирани 4 пациенти по Клинична пътека 58.2, с диагноза „Ранна малкомозъчна атаксия“ G11.1.

За периода от 2006 до 2020 година в клиниката са хоспитализирани 52 деца по Клинична пътека 12, а в следствие по Клинична пътека 58 и клинична пътека 58.2 с диагноза G11.1 „Ранна малкомозъчна атаксия“ Генетично доказани са 5 случая на атаксия на Friedreich с характерна мутация във *FXN* ген, а атаксия на Friedreich е обсъждана при още 11 деца.

В периода от 2000 до 2020 година в Клиниката по нервни болести за деца са диагностицирани и проследявани 13 деца с атаксия-телеангиектазия като 12 от тях са от несвързани помежду си семейства, две от децата са братя. Клиничната картина, данните от проведените изследвания, включително образни изследвания, проследяване и терапевтични подходи са обобщени в Дисертационен труд на тема „Неврокутанни синдроми – клинични изяви, диагноза и лечение“, успешно защитен от д-р Мая Колева през 2020 година

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Божинова, В., Белопитова, Л., Христовова, И., Сърбинова, М. Случай с паранеопластична церебеларна дегенерация у дете с лимфом на Hodgkin. Педиатрия. 1994; 33 (1): 22-24.
2. Георгиев, Ив., Белопитова, Л., Божинова, В. Клиничен полиморфизъм на наследствените атаксии в детската възраст. Медицински архив. 1990; 27 (4-5): 10-19.
3. Тодорова, Д., Божинова, В., Томов, В. Случай на атаксия-телеангиектазия у момче с детска церебрална парализа, симптоматична фокална епилепсия и умствена изостаналост. Педиатрия. 2007; 47 (4): 33-35.
4. Demuth, I., Dutranoy, V., Marques, W., Neitzel, H., Schindler, D., Dimova, P. et al. New Mutations in the ATM-Gene and Clinical Data of 25 AT-Patients. Neurogenetics. 2011; 12(4): 273-82.
5. Guergueltcheva, V., Azmanov, DN., Angelicheva, D., Smith, K., Chamova, T., Florez, L. et al. Autosomal-Recessive Congenital Cerebellar Ataxias Caused by Mutations in Metabotropic Glutamate Receptor 1. The American Journal of Human Genetics. 2012; 91: 1-12.
6. Колева, М., Божинова, В., Тодоров, Т., Александрова, И., Тодорова, А., Йорданова, А. Рядък ген при семейство със SCA 13 – представяне на клиничен случай. Българска неврология. 2016; 17 (2): 150-154.
7. Колева, М., Божинова, В., Савов, С. Случай на Атаксия-телеангиектазия у 5-годишно момиче с неходжкинов лимфом. Педиатрия. 2017; 57, 1, 54-57.
8. Божинова, В. 9.4.3. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология. Миланов Ив., Янчева Ст., ред., София: Медицина и физкултура, 2007, 485-494.
9. Божинова, В. 9.4. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология. П.р. И. Миланов, Медицина и физкултура, София, 2012, 700-718.
10. Божинова, В. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология. П.р. И. Миланов, Стено, Варна, 2021, 1032-1052.
11. Александрова, И., Асенова, А., Денева, Д., Колева, М., Славкова, Е., Родопска, Е. и съавт. Ранни малкомозъчни атаксии – автозомно-рецесивни форми (I част). Българска Неврология, 2021, 1 (под печат).
12. Александрова, И., Асенова, А., Денева, Д., Колева, М., Славкова, Е., Родопска, Е. и съавт. Ранни малкомозъчни атаксии – автозомно-рецесивни и автозомно-доминантни форми (II част). Българска Неврология, 2021, 1 (под печат).
13. Александрова, И., Асенова, А., Топалов, Н., Иванова, Н., Михова, К., Митев, В. и съавт. Ранна малкомозъчна атаксия при мутация в *SOX8A* ген. Българска неврология. 2021, 1 (под печат).
14. Александрова, И., Божинова, В. Спектър на клинична изява при дефицит на коензим Q. Педиатрия. 2021, 1 (под печат)
15. Денева, Д., Божинова, В., Александрова, И., Въжарова, Р. Полимикрогирия при патогенен вариант в *COL18A1* гена, асоцииран с Knobloch синдром тип 1. Българска неврология. 2021, 1 (под печат).

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Атаксията на Friedreich е най-честата автозомно-рецесивна атаксия. В европейската популация честотата ѝ варира от 1:20000 до 1:725000. Епидемиологични изследвания показват наличие на градиент в посока запад-изток по отношение на честотата на заболяването в Европа, като с най-голяма честота то е в Южна Франция, Северна Испания и Ирландия и с най-ниска честота в Скандинавия и Русия. Честотата на носителство също варира от 1:55 (Северна Испания) до 1:336 (Русия). Честотата на заболяването е значително по-малка сред населението на държавите от южната част на Африка и Далечния изток. В голямо епидемиологично проучване в Италия за 40 годишен период са описани 59 случая на атаксия на Friedreich, като е изчислена заболеваемост от 1.2/100000 населения. Друго голямо епидемиологично проучване в Испания показва заболеваемост от 1-4.7/100000 население. Изчислена е честота на носителство - 1/127. По-ниска заболеваемост е отчетена в епидемиологично проучване в Западна Норвегия – 1/100000. В друго изследване на атаксията на Friedreich в Норвегия са описани 29 случая на заболяването като е изчислена заболеваемост от 1:176000 население, с честота на носителство 1:196.

При атаксия-телеангиектазия е установена заболеваемост от 1:40000 до 1:300000 като тя значително варира в зависимост от честотата на близко родствени бракове в различните държави. В САЩ около 1% от населението са носители на мутация в *ATM* ген. Атаксия-телеангиектазия се оформя като втората по честота атаксия след тази на Friedreich, но и най-честата автозомно-рецесивна (АР) атаксия с дебют на заболяването през първото десетилетие.

В проведено епидемиологично изследване в Португалия на съотношението на различните типове АР атаксии, атаксията на Friedreich е определена като най-честата форма на АР атаксии – 32.8%, последвана от атаксията-окуломоторна апраксия (12.6%). До 2015 год. в Португалия са описани 42 пациенти с атаксия-окуломоторна апраксия от 20 различни семейства (с атаксия-окуломоторна апраксия тип I са 3.6% от всички АР атаксии, а с атаксия-окуломоторна апраксия тип II – 3.3%). Като цяло заболеваемостта от атаксия-окуломоторна апраксия се оценява на 0.41 на 100000 население. В епидемиологично проучване в Япония атаксия-окуломоторна апраксия се оформя като най-честата АР атаксия. В друго изследване във Франция, след изключване на случаите на атаксия на Friedreich, честотата на атаксия-окуломоторна апраксия е оценена на 5.7%.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Amirifar, P., Ranjouri, MR., Lavin, M., Abolhassani, H., Yazdani, R., Aghamohammadi, A. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16(9): 859-871. doi: 10.1080/1744666X.2020.1810570.
2. Anheim, M., Fleury, M., Monga, B., Laugel, V., Chaigne, D., Rodier, G. et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *Neurogenetics.* 2010; 11(1): 1-12. doi: 10.1007/s10048-009-0196-y.
3. Bras, J., Alonso, I., Barbot, C., Costa, MM., Darwent, L., Orme, T. et al. Mutations in PNKP cause recessive ataxia with oculomotor apraxia type 4. *Am J Hum Genet.* 2015; 96: 474-9.
4. Bürk, K., Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum Ataxias.* 2017; 4: 1-9. doi:10.1186/s40673-017-0062-x
5. Coutinho, P., Barbot, C., Coutinho, P. Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 1. 2002 [Updated 2015 Mar 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1456/>
6. Criscuolo, C., Mancini, P., Sacca, F., De Michele, G., Monticelli, A., Santoro, L. et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 1 in Southern Italy: late onset and variable phenotype. *Neurology.* 2004; 63: 2173-5.
7. Leone, M., Brignolio, F., Rosso, MG., Curtoni, ES., Moroni, A., Tribolo, A., Schiffer, D. Friedreich's ataxia: a descriptive epidemiological study in an Italian population. *Clin Genet.* 1990; 38(3): 161-9. doi: 10.1111/j.1399-0004.1990.tb03566.x.
8. López-Arlandis, JM., Vílchez, JJ., Palau, F., Sevilla, T. Friedreich's ataxia: an epidemiological study in Valencia, Spain, based on consanguinity analysis. *Neuroepidemiology.* 1995; 14(1): 14-9. doi: 10.1159/000109774.
9. Musselman, KE., Stoyanov, CT., Marasigan, R. et al. Prevalence of ataxia in children: a systematic review. *Neurology.* 2014; 82(1): 80-89. doi:10.1212/01.wnl.0000438224.25600.6c
10. Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M. et al. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11: 159. doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7
11. Silva, MC., Coutinho, P., Pinheiro, CD., Neves, JM., Serrano, P. Hereditary atxias and spastic paraplegias: methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50: 1377-84.
12. Skre, H. Friedreich's ataxia in Western Norway. *Clin Genet.* 1975; 7(4): 287-98. doi: 10.1111/j.1399-0004.1975.tb00331.x.
13. Wedding, I., Kroken, M., Henriksen, S. et al. Friedreich ataxia in Norway – an epidemiological, molecular and clinical study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 108. doi.org/10.1186/s13023-015-0328-4

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване

Заболяванията от групата на Ранни малкомозъчни атаксии отговарят на критериите за рядка болест

Критерии за диагностициране на заболяването

I Патогенетични механизми за възникване на церебеларна дегенерация

Описват се различни патогенетични механизми, водещи до дегенерация на церебеларните неврони и на аферентните и еферентните пътища на малкия мозък, основни от които са: митохондриална дисфункция и оксидативен стрес, нарушение на функцията на йонни канали, дисрегулация на фосфорилирането, увреждане на ДНК възстановяването и на убиквитин-протеозомните пътища.

1) Митохондриалната дисфункция и оксидативният стрес са в основата на атаксията на Friedreich, атаксията с дефицит на витамин Е, някои АД спиноцеребеларни атаксии и атаксиите при митохондриални болести. Дефицитът на фратаксин при атаксията на Friedreich води до натрупване на желязо, нарушена функция на митохондриалните дихателни вериги, повишаване на свободните радикали, оксидативен стрес и клетъчна смърт.

2) Нарушение на функциите на йонните канали (каналопатии) се наблюдава при някои АД спиноцеребеларна атаксия. Например при спиноцеребеларна атаксия (SCA) тип 6 екстремната CAG повторимост в *CaCNA1A* ген, кодиращ α -субединицата на волтаж-зависимите Ca^{2+} канали, води до увреждане на нормалната функция на Ca^{2+} канали, успоредно с натрупването на поли-Q-агрегати в цитоплазмата на невроните. Увреждане на K^{+} канали *KCNA1/Kv1.1* се наблюдава при епизодичната атаксия тип 1, а на *KCNC3/Kv3.3* - при SCA13. Натриева каналопатия вследствие на мутация в *SCN2A* е описана при случаи на неонатални епилепсии с последваща изява на епизодична атаксия.

3) Дисрегулация на фосфорилирането се наблюдава при SCA12 и SCA14 в резултат на нарушаване се функциите на гени, кодиращи мозъчно-специфични субединици на протеините серин/треонин фосфатази, регулиращи фосфорилирането в голям брой клетъчни процеси.

4) Увреждане на ДНК възстановяването е основният патогенетичен механизъм при атаксия-телеангиектазия, атаксия-телеангиектазия подобен синдром и атаксия с окуломоторна апраксия.

5) Увреждане на убиквитин-протеозомните пътища води до нарушаване на протеиновия клиърънс и протеолитичния капацитет, необходими за поддържане на нормалната клетъчна протеинова хомеостаза.

6) Тринуклеотидното свръхмерно повторение (амплификация) е най-честият изяснен генен дефект при церебеларните дегенеративни заболявания. При атаксията на Friedreich се повтаря триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) в ген *FXN* в 9q13. Повторението на триплета цитозин-аденин-гуанин (CAG) е причина за седем от автозомно-доминантните спиноцеребеларни атаксии - SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 и денто-рубро-палидо-уйзиева атрофия.

II Класификация

Кратка практическа класификация на церебеларните дегенеративни заболявания въз основа на етиологията, възрастовото начало и начина на предаване разделя церебеларните атаксии на 3 основни групи:

1. Автозомно-рецесивни атаксии с ранно начало;
2. Автозомно-доминантни спиноцеребеларни атаксии и епизодични атаксии;
3. Спорадични/идиопатични церебеларни атаксии с късно начало.

Автозомно-рецесивните атаксии представляват генетично и фенотипно хетерогенна група от редки заболявания, ангажиращи едновременно централната нервна система (ЦНС) (мозъчния ствол, малкия и гръбначния мозък и спиноцеребеларните пътища), периферната нервна система и други органи и системи. Типично за тях е ранното начало на атаксията (преди 20-годишна възраст). В тази група се включват конгенитални (синдром на Joubert, на Marinesco-Sjogren, на Gillespie и др.), метаболитни, дегенеративни атаксии (атаксия на Friedreich, церебеларните атаксии с ранно начало със запазени или повишени рефлексии и церебеларните дегенеративни атаксии с миоклонус епилепсия - синдром на Ramsay Hunt) и атаксии с нарушения в ДНК възстановяването (атаксия-телеангиектазия, атаксия телеангиектазия-подобен синдром, атаксия с окуломоторна апраксия I-IV тип). Към групата на автозомно-доминантните (АД) атаксии спадат АД спиноцеребеларни атаксии, епизодични атаксии (EA1-7) и АД митохондриални болести с атаксия (синдром на Leigh, АД оптична атрофия и глухота, АД хронична прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром). В групата на АД спиноцеребеларни атаксии с ранно начало в детска възраст се включват – SCA1,2,3,7,8,10,12-18, 21,25,27,28,47,48,DRPLA.

III Изследвания

- Електроневрография (ЕНГ) - разкрива белези на аксонална сетивна невропатия. Скоростта по сетивните нервни влакна е редуцирана в по-значителна степен, отколкото по моторните. СНАП са ниски или липсват, спиналните соматосензорни евокирани потенциали също липсват. Скоростта на провеждане по двигателните влакна на n. medianus е над 40 m/s, а в краката е нормална, до или над 40 m/s;
- Компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ) визуализират атрофия в областта на vermis и малкомозъчните хемисфери, разширен четвърти вентрикул, възможно е наличие на атрофия на гръбначния мозък, корова атрофия;
- Транскраниалната магнитна стимулация – при някои ранни малкомозъчни атаксии показва удължено централно моторно проводно време и снижена амплитуда на моторния предизвикан потенциал;
- Зрителните евокирани потенциали (ЗЕП) са абнормни при някои ранни малкомозъчни атаксия, например при атаксията на Friedreich в 2/3 от случаите са със снижена скорост и амплитуда и забавена латентност. Електроретинограмата е с редуцирана амплитуда;
- Стволовите слухови евокирани потенциали (ССЕП) са с прогресираща увреда на всички компоненти на вълните при сензонеурална увреда на слуха;
- Електроенцефалография (ЕЕГ) – при съпътстващи епилептични пристъпи показва наличие на фокална или генерализирана пароксизмална активност;
- Отоневрологично изследване – показва наличие на съпътстващ централен или периферен вестибуларен синдром;
- Очно изследване на зрителна острота и офталмоскопия;
- Психологичното изследване - доказва когнитивен дефицит и поведенчески промени;
- ЕКГ - установява аритмии, промени в реполяризацията (негативни Т вълни, S-T депресия). Ехокардиографията може да покаже вентрикулна хипертрофия;
- Провеждане на генетични изследвания с панел гени в насока ранни малкомозъчни атаксии – доказва типа на заболяването и засегнатия ген.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Колева, М., Божинова, В., Тодоров, Т., Александрова, И., Тодорова, А., Йорданова, А. Рядък ген при семейство със SCA 13 – представяне на клиничен случай. *Българска неврология*. 2016; 17 (2): 150-154.
2. Колева, М., Божинова, В., Савов, С. Случай на Атаксия-телеангиектазия у 5-годишно момиче с неходжкинов лимфом. *Педиатрия*. 2017; 57, 1, 54-57.
3. Божинова, В. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: *Неврология*. П.р. И.Миланов, Стено, Варна, 2021, 1032-1052
4. Александрова, И., Асенова, А., Денева, Д., Колева, М., Славкова, Е., Родопска, Е. и съавт. Ранни малкомозъчни атаксии – автозомно-рецесивни форми (I част). *Българска Неврология*, 2021, 1 (под печат).
5. Александрова, И., Асенова, А., Денева, Д., Колева, М., Славкова, Е., Родопска, Е. и съавт. Ранни малкомозъчни атаксии – автозомно-рецесивни и автозомно-доминантни форми (II част). *Българска Неврология*, 2021, 1 (под печат).
6. Александрова, И., Асенова, А., Топалов, Н., Иванова, Н., Михова, К., Митев, В. и съавт. Ранна малкомозъчна атаксия при мутация в SOX8A ген. *Българска неврология*. 2021, 1 (под печат).
7. Александрова, И., Божинова, В. Спектър на клинична изява при дефицит на коензим Q. *Педиатрия*. 2021, 1 (под печат).
8. Денева, Д., Божинова, В., Александрова, И., Въжарова, Р. Полимикрогирия при патогенен вариант в COL18A1 гена, асоцииран с Knobloch синдром тип 1. *Българска неврология*. 2021, 1 (под печат).
9. Bhandari, J., Thada, P., Samanta, D. Spinocerebellar Ataxia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
10. Brandsma, R., Verschuuren-Bemelmans, CC., Amrom, D., Barisic, N., Baxter, P., Bertini, E. et al. A clinical diagnostic algorithm for early onset cerebellar ataxia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23(5): 692-706. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.08.004.
11. Cook, A., Giunti, P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *British Medical Bulletin*. 2017; 124 (1): 19–30, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx034>
12. de Silva, R., Greenfield, J., Cook, A., Bonney, H., Vallortigara, J., Hunt, B., Giunti, P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14(1): 51. doi: 10.1186/s13023-019-1013-9.
13. Indelicato, E., Nachbauer, W., Eigentler, A., Amprosi, M., Matteucci Gothe, R., Giunti, P. et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15(1): 198. doi: 10.1186/s13023-020-01475-9.
14. Lynch, DR., McCormick, A., Schadt, K., Kichula, E. Pediatric Ataxia: Focus on Chronic Disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2018; 25: 54-64. doi: 10.1016/j.spen.2018.01.001.
15. Manto, M., Gandini, J., Feil, K., Strupp, M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33, 1, 150-160.
16. Sullivan, R., Yau, W., O'Connor, E., Houlden, H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*, 2019, 266, 2, 533-544.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

I Диференциална диагноза

- Болест на Charcot-Marie-Tooth. Унаследяването е АД, скоростта на провеждане по периферните нерви е снижена в значителна степен, липсва рефлекс на Babinski. При синдром на Roussy-Levy унаследяването е АД.
- Фамилна спастична параплегия с атаксия (болест на Strumpell). При усложнените форми могат да се наблюдават атаксия, церебеларен синдром и амиотрофии.
- Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия. При нея липсват церебеларна дизартрия и рефлекс на Babinski.
- Спинален дизрафизъм (диастематомиелия, дипломелия и скрит спинален дизрафизъм). В началото е възможна едностранна или двустранна деформация на стъпалата. МРТ разкрива характерна спинална патология в лумбо-сакралната област.
- Спинален тумор. Симптомите и синдромите зависят от локализацията на процеса. Налице са промени в ЕМГ, възможен е компресивен ликворен синдром. Процесът се визуализира при невроизобразяващи изследвания.
- Авитаминоза В₁₂. Налице е стомашна патология или гастрит, обуславяща авитаминозата и анемичен синдром.
- Малформации в развитието на малкия мозък и задна черепна ямка (Синдром на Dandy-Walker, Arnold Chiari, сирингобулбия, платибазия и базиларна импресия). В тези случаи диагнозата се поставя чрез невроизобразяващи изследвания – МРТ на кранио-спинално ниво.
- Персистиращи невроинфекции с подостро протичане (субакутен склерозиращ паненцефалит, прогресиращ рубеолен паненцефалит, енцефалопатия при СПИН) с начален прогресиращ церебеларен синдром. Диагнозата се поставя чрез вирусологични и ликворни изследвания с доказване на интратекален синтез и ликворни антитела срещу персистиращите вирусни причинители.
- Невролипидози. Началният церебеларен синдром е съчетан с прогресиращи квадрипареза, деменция, полимиоклонус, епилептични припадъци, ретинална и макуларна дегенерация. Доказва се определен генетичен дефект и ензимен дефицит на лизозомалните ензими, характерен за различните типове невролипидози (болест на Niemann-Pick, Gaucher, Tay-Sacks, цероидлипофусцинози, сиалидоза).
- Левкодистрофии. Прогресиращият церебеларен синдром е успореден с пирамидна увреда, прогресираща амавроза, полиневропатия при дефицит на арилсулфатаза (метахроматична левкодистрофия), β-галактоцереброзидаза (глобоидо-клетъчна левкодистрофия тип Krabbe) и натрупване на дълговерижни мастни киселини (адренолевкодистрофия).
- Неопластични заболявания, паранеопластична церебеларна дегенерация (основно при по-късно начало на атаксията) - при болест на Hodgkin, при жени с карцином на гърдата или овариален карцином с образуване на антитела срещу клетките на Purkinje (anti-Yo; anti-Hu).

II Анамнестични данни

Ранните малкомозъчни атаксии са голяма и хетерогенна група от невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с церебеларна дисфункция. Основната клинична проява е церебеларна атаксия, в повечето случаи с прогресия във времето. Възможна е симптоматика в резултат на съпътстващо увреждане на ретината, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви.

III Диагностичен алгоритъм

- Подробна анамнеза и неврологичен статус;
- Електроневрография (ЕНГ) - разкрива белези на аксонална сетивна невропатия;
- КТ и МРТ - визуализират атрофия в областта на vermis и малкомозъчните хемисфери, разширен четвърти вентрикул, възможно е съчетание с атрофия на гръбначния мозък и корова атрофия;
- Зрителни евокирани потенциали (ЗЕП) - абнормни при някои ранни малкомозъчни атаксии, например при атаксията на Friedreich в 2/3 от случаите са със снижена скорост и амплитуда и забавена латентност. Електроретинограмата е с редуцирана амплитуда;
- Стволови слухови евокирани потенциали (ССЕП) - показват прогресираща увреда на всички компоненти на вълните при сензонеурална увреда на слуха;
- Електроенцефалография (ЕЕГ) – прилага се при съпътстващи епилептични пристъпи, показва наличие на фокална или генерализирана пароксизмална активност;
- Отоневрологично изследване – показва наличие на съпътстващ централен или периферен вестибуларен синдром;
- Очно изследване с офталмоскопия – показва засягане на зрението;
- Психологичното изследване - разкрива когнитивен дефицит и/или поведенчески нарушения;
- ЕКГ - установява аритмии, промени в реполяризацията (негативни Т вълни, S-T депресия). Ехокардиографията може да покаже вентрикулна хипертрофия;
- Провеждане на генетични изследвания с панел гени в насока ранни малкомозъчни атаксии – доказва типа на заболяването и засегнатия ген като дава възможност за генетична консултация в семейството и пренатална диагностика.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Божинова, В. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология. П.р. И.Миланов, Стено, Варна, 2021, 1032-1052.
2. Александрова, И., Асенова, А., Денева, Д., Колева, М., Славкова, Е., Родопска, Е. и съавт. Ранни малкомозъчни атаксии – автозомно-рецесивни форми (I част). Българска Неврология, 2021, 1 (под печат).
3. Александрова, И., Асенова, А., Денева, Д., Колева, М., Славкова, Е., Родопска, Е. и съавт. Ранни малкомозъчни атаксии – автозомно-рецесивни и автозомно-доминантни форми (II част). Българска Неврология, 2021, 1 (под печат).
4. Al-Maawali, A., Blaser, S., Yoon, G. Diagnostic approach to childhood-onset cerebellar atrophy: a 10-year retrospective study of 300 patients. J Child Neurol. 2012; 27(9): 1121-32. doi: 10.1177/0883073812448680.
5. Brandsma, R., Verschuuren-Bemelmans, C., Amrom, D., Barisic, N., Baxter, P., Bertini E. et al. A clinical diagnostic algorithm for early onset cerebellar ataxia. Eur J Paediatr Neurol. 2019; 23(5): 692-706. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.08.004.
6. Renaud, M., Tranchant, C., Martin, J., Mochel, F., Synofzik, M., van de Warrenburg, B. et al. A recessive ataxia diagnosis algorithm for the next generation sequencing era. Ann Neurol. 2017; 82(6): 892-899. doi: 10.1002/ana.25084.
7. Sullivan, R., Yau, W., O'Connor, E., Houlden, H. Spinocerebellar ataxia: an update. J Neurol. 2019; 266(2): 533-544. doi: 10.1007/s00415-018-9076-4.
8. Synofzik, M., Németh, A. Recessive ataxias. Handb Clin Neurol. 2018; 155: 73-89. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00005-6.

Алгоритми за лечение на заболяването

Пациентите с ранни малкомозъчни атаксии се диагностицират и проследяват от мултидисциплинарен екип от медицински специалисти: детски невролози и невролози, кардиолози, генетици, физиотерапевти и рехабилитатори, офталмолози, УНГ специалисти, ортопеди, пулмолози, детски психолози, психиатри, детски ендокринолози.

Специфично лечение може да се прилага при ограничен брой от ранните малкомозъчни атаксии - при атаксия с дефицит на CoQ се прилага коензим Q като заместително лечение, при атаксия с дефицит на витамин E се прилага витамин E, ацетазоламид повлиява единствено периодичната церебеларна атаксия.

При атаксията на Friedreich се проучват различни групи медикаменти за повлияване на хода на заболяването - хелатори на желязото (Deferiprone – използва се за намаляване на натрупването на желязо в митохондриите, като често се прилага в комбинация с витамин B2 и Idebenone), антиоксиданти (CoQ, витамин E, витамин B2, витамин B1, Idebenone - синтетична форма на CoQ за редуциране на ефектите от свободните радикали, като се проучва и ефектът му при кардиомиопатията), модулатори на възпалителния процес (фосфодиестеразни инхибитори, стероиди, INF gamma). Получени са резултати от фаза 1 и фаза 2 на двойно слепи плацебо-контролирани и отворени клинични проучване. Основно се изследва ефектът на антиоксиданти, каквито са Nrf2 активаторите. Ефектът и безопасността на препарата Omaveloxolone (Nrf2 активатор, подобряващ митохондриалните функции като намалява оксидативния стрес и потиска възпалението) е проучен в международно двойно слепло плацебо-контролирано изследване при 155 пациенти с атаксия на Friedreich (103 от които са получавали медикамента, а 52 са получавали плацебо). След 48 седмици период на прием на Omaveloxolone е наблюдавано подобрене в неврологичния статус спрямо контролната група пациенти, приемащи плацебо, като е отчетена добра поносимост на медикамента. Друг антиоксидант, който се проучва, е ацетил-L-карнитин, а наблюденията от две независими едногодишни проучвания са противоречиви. Резултатите от друго отворено клинично изпитване за поносимостта и ефективността на рекомбинантен човешки интерферон γ (IFN γ -1b, Imukin) при 12 пациенти с атаксия на Friedreich показват подобряване на проследяваните кардиологични параметри на края на периода на наблюдение (6 месеца), а по отношение на параметрите на церебеларната атаксия се наблюдава стационариране. В друго двойно слепло плацебо-контролирано клинично проучване при 92 пациенти с атаксия на Friedreich IFN γ -1b не показва повлияване на проследяваните параметри на края на периода на проследяване. Бъдеща насока в лечението на атаксията на Friedreich е генната терапия, като на този етап се провеждат лабораторни изследвания за въвеждане на *FXN* ген чрез аденовирусен носител.

Основно при пациентите с ранни малкомозъчни атаксии е симптоматичното лечение. Провежда се симптоматично лечение на повишения мускулен тонус и епилептичния синдром. Физикалната терапия заема важно място в терапевтичния алгоритъм. Ортопедично оперативно лечение се предприема при някои спинални деформации и деформации на стъпалата. При пациенти с ритъмно-проводни нарушения, с кардиомиопатии или сърдечна недостатъчност се предприема съответно медикаментозно лечение.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Lynch, DR., Chin, MP., Delatycki, MB., Subramony, SH., Corti, M., Hoyle, JC. et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Ann Neurol.* 2021; 89(2): 212-225. doi: 10.1002/ana.25934.
2. Lynch, DR., Hauser, L., McCormick, A., Wells, M., Dong, YN., McCormack, S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- γ 1b in Friedreich Ataxia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6(3): 546-553. doi: 10.1002/acn3.731
3. Reisman, SA., Gahir, SS., Lee, CI., Proksch, JW., Sakamoto, M., Ward, KW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel Nrf2 activator omaveloxolone in primates. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 1259-1270.
4. Vavla, M., D'Angelo, MG., Arrigoni, F., Toschi, N., Peruzzo, D., Gandossini, S. et al. Safety and efficacy of interferon γ in friedreich's ataxia. *Mov Disord.* 2020; 35(2): 370-371. doi: 10.1002/mds.27979.
5. Wyller, VB., Jacobsen, K., Dahl, MB., Nilsen, H., Proske, S., Horter, T., Brun, H. Interferon gamma may improve cardiac function in Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016; 221: 376-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.288.
6. Zesiewicz, TA., Hancock, J., Ghanekar, SD., Kuo, SH., Dohse, CA., Vega, J. Emerging therapies in Friedreich's Ataxia. *Expert Rev Neurother.* 2020; 20(12): 1215-1228. doi: 10.1080/14737175.2020.1821654.
7. Zhang, S., Napierala, M., Napierala, JS. Therapeutic Prospects for Friedreich's Ataxia. *Trends Pharmacol Sci.* 2019; 40(4): 229-233. doi:10.1016/j.tips.2019.02.001

Алгоритми за проследяване на заболяването

Пациентите се проследяват от мултидисциплинарен екип като на 6 месеца – 1 година се провеждат консултации с:

1. Невролог/детски невролог, които оценяват степента на атаксия, мускулна слабост, евентуално придружаващи невропатия, спастичитет, дизартрия, дисфагия, тазово-резервоарни нарушения. При необходимост се провеждат електомиография/електроневрография (за установяване на съпътстваща миопатия/невропатия и проследяване на състоянието), електроенцефалография (при пациенти с епилептични пристъпи), зрителни евокирани потенциали при увреждане на зрението, слухови евокирани потенциали при сензо-неврално увреждане на слуха;
2. Кардиолог с провеждане на електрокардиография (ЕКГ), ехо-кардиография, холтер проследяване на артериално налягане или холтер-ЕКГ в зависимост от наличието на ритъмно-проводни нарушения, кардиомиопатия или сърдечна недостатъчност;
3. Невроофталмолог – провежда изследване на зрителна острота, офталмоскопия, периметрия при наличие на съпътстващо засягане на зрението;
4. УНГ специалист – провежда изследване на слуха при съпътстващо сензо-неврално увреждане на слуха;
5. Специалист по образна диагностика с провеждане на образни изследвания – КТ или МРТ на главен мозък/гръбначен мозък като периодът на провеждане зависят от степента на прогресия на симптоматиката;
6. Детски психолог/детски психиатър – при съпътстващ когнитивен дефицит или поведенчески промени;
7. Периодично проследяване от лекар специалист по физикална терапия и рехабилитация;
8. Ортопед – проследява пациентите със сколиоза или други деформации на опорно-двигателния апарат;
9. Детски ендокринолог/ендокринолог – при наличие на захарен диабет или друг ендокринологичен проблем;
10. Генетик – при необходимост от генетична консултация в семейството.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Brusse, E., Maat-Kievit, J., van Swieten, JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. Clin Genet. 2007; 71(1): 12-24. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00722.x.
2. Cook, A., Giunti, P., Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. British Medical Bulletin. 2017; 124 (1): 19–30, doi: 10.1093/bmb/ldx034
3. Corben, LA., Lynch, D., Pandolfo, M., Schulz, JB., Delatycki, MB. Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9: 184. doi:10.1186/s13023-014-0184-7
4. de Silva, R., Greenfield, J., Cook, A. et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14: 51 doi:10.1186/s13023-019-1013-9
5. van de Warrenburg, BP., van Gaalen, J., Boesch, S., Burgunder, JM., Dürr, A., Giunti, P. et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. Eur J Neurol. 2014; 21(4): 552-562. doi: 10.1111/ene.12341.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Комплексното използване на физикалните фактори при лечението на ранните малкомозъчни атаксии е качествено ново въздействие, което е способно не само да усилва или отслаби влиянието на отделно взетия физичен фактор, но и да му предаде нови качества. Комбинираното лечение представлява последователно (неедновременно) използване на лечебните физикални фактори. При комбинирането лечение последващият физикален фактор действа на изменен фон. Провежда се по три начина. В течение на един и същ ден се изпълняват няколко физикални фактора през определен времеви интервал и последователност между тях. Редуване на назначените физикални фактори в различни дни от лечебния период. Поетапно или курсово лечение, когато въздействието с един фактор се сменя с друг след приключване на определен курс.

Електро-физиотерапевтични процедури

- Електрофорезата е комплексен метод при който върху организма се въздейства едновременно с два лечебни фактора – въвеждания медикамент (електролитно дисоцииран разтвор) и електрически ток. - Ел. фореца с КУ по Челно-тилна или Ендо-назална методика /по Касил/ – 0.5 – 2 mA, 15 мин., 12-15 процедури на курс ежедневно, 3-4 курса годишно.
- Нискочестотни токове /Диадинамични токове, TENS / и Средночестотни токове /Синусоидално модулирани токове, Интерферентни токове / в шийния сегмент на гръбначния стълб
- Синусоидално модулирани токове – паравертебрално, напречна методика – III – IV род, честота на модулацията 80, 30 Hz, дълбочина на модулацията 50-100%. Продължителността на работа със всеки Род - 5 мин. Процедурите се провеждат ежедневно, 12-15 процедури на курс.
- Д, Арсонвал в областта на главата и врата. Продължителност на процедурата 8-10 мин. Курс на лечение 12-15 процедури ежедневно.
- Електросън – честота на импулсите 90-120 Hz, продължителност на процедурата 30-40 мин. Курс на лечение 15-20 процедури ежедневно.

Лечебен масаж е пасивен кинезитерапевтичен метод, изразяващ се в нанасяне на дозирани механични дразнения върху тялото на пациента. Болният е поставен в положение лицево, тилно лег или седеж. Извършват се основните и спомагателни похвати на класическия масаж върху част от тялото или върху цялото тяло, като се акцентира на някои похвати в зависимост от заболяването и целта на масажа:

С релаксиращият масаж се цели намаляване на спастично повишения мускулен тонус. Основно се прилагат техниките поглаждане, разтриване, омачкване и вибрации. Провежда се като подготвителна процедура. Препоръчително е да се провежда три пъти седмично с продължителност 30 минути.

Лечебна физкултура - провежда се с цел:

- Подобряване на двигателните функции
- Увеличаване на обема и точността на движение
- Увеличаване на възможностите за самообслужване /включване на елементи от Дейности от ежедневието/
- Включва упражнения за всички мускулни групи.
- Големината и броя на мускулните групи - принципа на постепенност в дозировката – от по-малка към по-голяма.
- Разсеяността на физическите упражнения – да се включват различни мускулни групи чрез разнообразни упражнения.
- Темпът на извършване на упражненията – бавен, с правилен ритъм.
- Амплитудата на движението – пълната амплитуда увеличава натоваарването. Започва се от по-малка и постепенно се увеличава до пълен обем на движение
- Точността на изпълнение на упражнението – увеличава натоваарването.

Неврорехабилитация във виртуална реалност

Иновативна технология, която допълва традиционните рехабилитационни методи с цел по-бързо възвръщане на пациентите към ежедневието им дейности. Създаването на виртуална реалност предполага нова възможност да се провокира и подпомогне извършването на двигателни упражнения.

Цели се подобряване прецизността на: движенията, визуално-двигателната координация, контрола на равновесието, подвижността на ставите, повишаване на мускулната сила, възприятието, процесите на вземане на решение, внимание и памет.

Системите са проектирани във вид на медицински мини-игри. Получаващите се резултати, като например скорост на реагиране, инициация, ефективност на движението и количеството грешки се записват и съхраняват в профила на всеки пациент. Системата е мотивираща за пациента и позволява да се комбинира приятно изкарано време с ефективни физически упражнения, да събужда интереса на пациента чрез положителни емоции и довежда до отчетан по-изразен терапевтичен резултат.

Съществуват различни модификации на апарати, като основно се разделят на:

1. Пациентът е в основата на действието. Той е пред монитора на системата и вижда собственото си огледално отражение, а много и различни виртуални обекти се движат около него. Традиционното огледало е заменено с камера и екран. Задачите за пациента са да хване, избегне, удари или проследи тези визуализации. Модулът за огледална терапия дава на пациентите свобода на движение, която е недостижима при традиционния подход, както и много реална представа за изображенията, възприемани от екрана.
2. Пациентът е в качеството си на страничен наблюдател и двигателната му активност определя скоростта и многообразието в движенията на визуализации по монитора, стената, пода и тавана на помещението.
3. Двигателната активност на пациента определя предвиждането в определена посока на обект /фигурка, животно или човече/ по монитора.
4. Модул за вестибуларна рехабилитация (количествен анализ и рехабилитация на способността за запазване на равновесие върху нестабилна опора).

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Doğan-Aslan, M., Büyükvural-Şen, S., Nakipoğlu-Yüzer, GF., Özgirgin, N. Demographic and clinical features and rehabilitation outcomes of patients with Friedreich ataxia: A retrospective study. Turk J Phys Med Rehabil. 2018; 64(3): 230-238. doi:10.5606/tftrd.2018.2213
2. Hartley, H., Cassidy, E., Bunn, L. et al. Exercise and Physical Therapy Interventions for Children with Ataxia: A Systematic Review. Cerebellum. 2019; 18: 951–968. doi.org/10.1007/s12311-019-01063-z.
3. Matsugi, A. Physical Therapy for Cerebellar Ataxia. 2017. doi:10.5772/67649.
4. Milne, S., Corben, L., Georgiou-Karistianis, N., Delatycki, M., Yiu, E. Rehabilitation for Individuals With Genetic Degenerative Ataxia: A Systematic Review. Neurorehabil Neural Repair. 2017; 31(7): 609-622. doi: 10.1177/1545968317712469.
5. Milne, S., Corben, L., Roberts, M., et al. Rehabilitation for ataxia study: protocol for a randomised controlled trial of an outpatient and supported home-based physiotherapy programme for people with hereditary cerebellar ataxia BMJ Open. 2020; 10: e040230. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040230 .

Необходими действия за профилактика на заболяването (ако такива са необходими)

На семействата с член, диагностициран с ранна малкомозъчна атаксия, се препоръчва генетична консултация при планиране на бременност, а при установен генетичен дефект и пренатална диагностика за профилактика на нови случаи със заболяването.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Cao, J., Shen, R., Zhang, W. et al. Clinical diagnosis and genetic counseling of atypical ataxia-telangiectasia in a Chinese family. Mol Med Rep. 2019; 19(5): 3441-3448. doi:10.3892/mmr.2019.9992
2. Bidichandani, S., Delatycki, M. Friedreich Ataxia. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Jun 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281.
3. Muthuswamy, S., Agarwal, S., Dalal, A. Diagnosis and Genetic Counseling for Friedreich's Ataxia: A time for consideration of TP-PCR in an Indian Setup. Hippokratia. 2013; 17(1): 38-41.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

В България диагностиката и проследяването на болните с ранна малкомозъчна атаксия се извършва в рамките на клинична пътека 58.2 **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА НАСЛЕДСТВЕНИ И ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА, ЗАСЯГАЩИ ЦНС С НАЧАЛО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ ПРИ ЛИЦА ПОД 18 ГОДИНИ**

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ участва активно при диагностика и проследяване на пациенти с ранна малкомозъчна атаксия.

През 2020 година в Клиниката по нервни болести за деца са хоспитализирани 4 пациенти по Клинична пътека 58.2, с диагноза „Ранна малкомозъчна атаксия“ G11.1. При едно от тях е доказана мутация в *NPC1* ген, което потвърждава диагнозата синдром на Niemann-Pick тип С.

За периода от 2006 до 2020 година в клиниката са хоспитализирани 52 деца по Клинична пътека 12, а в следствие по Клинична пътека 58 (към настоящия момент Клинична пътека 58.2) с диагноза G11.1 „Ранна малкомозъчна атаксия“ предвид водещия при тях церебеларен координационен синдром в съчетание или не с периферна невропатия, умствена изостаналост, епилептични пристъпи.

При 20 деца е отчетен първоначално единствено координационен синдром със статична и локомоторна атаксия, в съчетание при част от пациентите с интенционен тремор и дисметрия и КТ данни за малкомозъчна атрофия. При трима пациенти (от които две момичета близначки) е доказана болест на Niemann-Pick тип С с мутация в *NPC1* ген. Диагностицирано е едно момче на 5 години, прието в Клиниката по нервни болести за деца с диагноза „Ранна малкомозъчна атаксия“ в следствие с установена мутация в *CLN6* ген (невронална цероидлипофусциноза тип 6). При друг пациент е доказана мутация в *COL18* като детето е с данни за фронтална полимикрогирия, малкомозъчна и стволова хипоплазия. При две деца е обсъждан синдром на Ramsey-Hunt предвид съпътстващи миоклонии.

Генетично доказани са 5 случая на атаксия на Friedreich с характерна мутация във *FXN* ген. Атаксия на Friedreich (а в по-широк диференциално-диагностичен план и друга спиноцеребеларна атаксия) е обсъждана още при 11 деца предвид клиничната картина и на периферна невропатия (при всички деца) с наличие на електроневрографски данни за периферностволова увреда в долни крайници със засягане на сетивни влакна от типа на аксонна дегенерация (при 7 от тях). Спиноцеребеларна атаксия тип 13 и мутация с.1268G>A, p.Arg423His в екзон 2 на *KCNC3* ген е доказана при двама братя с палео- и неocereбеларен синдром с изразена статична и локомоторна атаксия, двустранен интенционен тремор и скандиран говор, както и при тяхната майка с по-леко изразен координационен синдром. При още 4 случая поради фамилна анамнеза за роднини от първа линия с подобна клинична картина са обсъждани форми на автозомно-доминантна спиноцеребеларна атаксия, без да е налице генетично потвърждение. Една пациентка е с установена мутация, характерна за автозомно-рецесивна спиноцеребеларна атаксия. Една пациентка е с ранна малкомозъчна атаксия в съчетание с епилепсия и умствена изостаналост с потвърден първичен дефицит в коензим Q при наличие на мутация в *COQ8A* ген.

В периода от 2000 до 2020 година в Клиниката по нервни болести за деца са диагностицирани и проследявани 13 деца с атаксия-телеангиектазия като 12 от тях са от несвързани помежду си семейства, а две от децата са братя. Пациентите са проследявани амбулаторно или хоспитализирани по Клинична пътека 58 и 58.2, код G11.3 Малкомозъчна атаксия с нарушение във възстановяването на ДНК, атаксия-телеангиектазия, синдром на Louis-Bar. При общо 5 от пациентите са проведени генетични изследвания с установяване на мутация в *ATM* ген, потвърждаваща диагнозата. При едно от децата с хомозиготна мутация е установено хетерозиготно носителство при двамата родители. При едно от децата с доказана мутация не е налице носителство при родителите и двама сибси. Двама от генетично верифицираните пациенти са братя с потвърдено хетерозиготно ноосителство при родителите.

Ранни малкомозъчни атаксии

Ранните малкомозъчни атаксии са хетерогенна група от невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с церебеларна дисфункция в резултат на изолирана дегенерация на малкия мозък, на неговите аферентни и еферентни пътища. Основната клинична проява е церебеларната атаксия, но са възможни съчетания с увреждане на ретината, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. Заболяванията се унаследяват автозомно-доминантно (АД), автозомно-рецесивно (АР) и Х-рецесивно, налице е и майчино унаследяване.

Епидемиологични данни

Атаксията на Friedreich е най-честата от автозомно-рецесивните атаксии. В европейската популация честотата ѝ варира от 1:20000 до 1:725000 (12,18,40). Епидемиологични изследвания показват наличие на градиент в посока запад-изток по отношение на честотата на атаксията на Friedreich в Европа, с най-голяма честота на заболяването в Южна Франция, Северна Испания и Ирландия и най-ниска честота в Скандинавия и Русия. Честотата на носителство също варира от 1:55 (Северна Испания) до 1:336 (Русия) (12,13). Честотата на заболяването е значително по-малка в населението на държавите от южната част на Африка и Далечния изток. В голямо епидемиологично проучване в Италия за 40 годишен период се описват 59 случая на атаксия на Friedreich, като е изчислена заболеваемост от 1.2/100000 населения (34). Друго голямо епидемиологично проучване в Испания показва заболеваемост от 1-4.7/100000 население (36). Изчислена е честота на носителство 1/127. По-ниска заболеваемост е отчетена в епидемиологично проучване в Западна Норвегия – 1/100000 (49). В друго епидемиологично изследване на атаксията на Friedreich в Норвегия са описани 29 случая на заболяването като е изчислена заболеваемост от 1:176000 население с честота на носителство 1:196 (53).

При атаксия-телеангиектазия е установена заболеваемост от 1:40000 до 1:300000 като тя значително варира в зависимост от честотата на близкородствени бракове в различните държави (42,46). В САЩ около 1% от населението е носител на мутация в АТМ ген. Атаксия-телеангиектазия се оформя като втората по честота атаксия след тази на Friedreich, но и най-честата АР атаксия с дебют през първото десетилетие (45).

В изследване на съотношението на различните типове AP атаксии в епидемиологично проучване в Португалия, атаксията на Friedreich е определена като най-честата форма на AP атаксии – 32.8%, следвана от атаксия-окуломоторна апраксия (12.6%) (48). До 2015 год. в Португалия са описани 42 пациенти с атаксия-окуломоторна апраксия от 20 различни семейства (с атаксия-окуломоторна апраксия тип I са 3.6% от всички AP атаксии, а с тип II – 3.3%) (48). Като цяло заболеваемостта от атаксия-окуломоторна апраксия се оценява на 0.41 на 100000 население (17). В епидемиологично проучване в Япония атаксия-окуломоторна апраксия се оформя като най-честата AP атаксия. В друго изследване във Франция след изключване на случаите на атаксия на Friedreich честотата на атаксия-окуломоторна апраксия е оценена на 5.7% (23,24,41).

Кратка практическа класификация на церебеларните дегенеративни заболявания въз основа на етиологията, възрастовото начало и начина на предаване разделя церебеларните атаксии на 3 основни групи (4):

1. Автозомно-рецесивни атаксии с ранно начало;
2. Автозомно-доминантни спиноцеребеларни атаксии и епизодични атаксии;
3. Спорадични/идиопатични церебеларни атаксии с късно начало.

Патогенетични механизми за възникване на церебеларна дегенерация

Описват се различни патогенетични механизми, водещи до дегенерация на церебеларните неврони и на аферентните и еферентните пътища на малкия мозък, основни от които са: митохондриална дисфункция и оксидативен стрес, нарушение на функцията на йонни канали, дисрегулация на фосфорилирането, увреждане на ДНК възстановяването и на убиквитин-протеозомните пътища (4).

1) Митохондриалната дисфункция и оксидативният стрес са в основата на атаксията на Friedreich, атаксията с дефицит на витамин E, някои АД спиноцеребеларни атаксии и атаксиите при митохондриални болести. Дефицитът на фратаксин при атаксията на Friedreich води до натрупване на желязо, нарушена функция на митохондриалните дихателни вериги, повишаване на свободните радикали, оксидативен стрес и клетъчна смърт. Мутацията в α -токоферол трансфер протеиновия ген при атаксията с дефицит на витамин E също причинява митохондриална дисфункция и оксидативен стрес. Митохондриална дисфункция се наблюдава при митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултноподобни епизоди (MELAS), миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF), леберова

наследствена оптична невропатия, синдром на Leigh, синдром на Kearns-Sayre, синдром на Pearson, спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q и други.

2) Нарушение на функциите на йонните канали (каналопатии) се наблюдава при някои АД спиноцеребеларни атаксии. Например при спиноцеребеларна атаксия (SCA) тип 6 екстремната CAG повтораемост в *CaCNA1A* ген, кодиращ α -субединицата на волтаж-зависимите Ca^{2+} канали, води до увреждане на нормалната функция на Ca^{2+} канали, успоредно с натрупването на поли-Q-агрегати в цитоплазмата на невроните. Увреждане на K^+ канали *KCNA1/Kv1.1* се наблюдава при епизодичната атаксия тип 1, а на *KCNC3/Kv3.3* - при SCA13. Натриева каналопатия вследствие на мутация в *SCN2A* е описана при случаи на неонатални епилепсии с последваща изява на епизодична атаксия.

3) Дисрегулация на фосфорилирането се наблюдава при SCA12 и SCA14 в резултат на нарушаване се функциите на гени, кодиращи мозъчно-специфични субединици на протеините серин/треонин фосфатази, регулиращи фосфорилирането в голям брой клетъчни процеси.

4) Увреждане на ДНК възстановяването е основният патогенетичен механизъм при атаксия-телеангиектазия, атаксия-телеангиектазия подобен синдром и атаксия с окуломоторна апраксия.

5) Увреждане на убиквитин-протеозомните пътища води до нарушаване на протеиновия клиърънс и протеолитичния капацитет, необходими за поддържане на нормалната клетъчна протеинова хомеостаза.

6) Тринуклеотидното свръхмерно повторение (амплификация) е най-честият изяснен генен дефект при церебеларните дегенеративни заболявания. При атаксията на Friedreich се повтаря триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) в ген *FXN* в 9q13. Повторението на триплета цитозин-аденин-гуанин (CAG) е причина за седем от автозомно-доминантните спиноцеребеларни атаксии - SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 и денто-рубро-палидо-уйзиева атрофия.

Автозомно-рецесивни атаксии – класификация и клинично протичане

Автозомно-рецесивните атаксии представляват генетично и фенотипно хетерогенна група от редки заболявания, ангажиращи едновременно централната нервна система (ЦНС) (мозъчния ствол, малкия и гръбначния мозък и спиноцеребеларните пътища), периферната нервна система и други органи и системи. Типично за тях е ранното начало на атаксията (преди 20-годишна възраст). В тази група

се включват конгенитални, метаболитни, дегенеративни атаксии и атаксии с нарушения в ДНК възстановяването (4).

1) Конгенитални (инфантилни) херeditарни дегенеративни атаксии

Това са непрогресиращи заболявания, характеризиращи се често с церебеларна хипоплазия в съчетание с умствена изостаналост, вродена катаракта, аниридия, абнормни очни движения, спастичитет, микроцефалия и хиперпнея (синдром на Joubert, на Marinesco-Sjogren, на Gillespie) (4,40,42). При синдрома на Joubert е налице вродена вермисна хипоплазия, мускулна хипотония, атаксия, епизодична хиперпнея и аритмично дишане, абнормни движения на очите и езика и умствена изостаналост.

2) Церебеларни дегенеративни атаксии с известен метаболитен дефект

Към тази група спадат интермитентните атаксии при метаболитни заболявания - хиперамиемия, аминокиселини, пируват-дехидрогеназен дефицит, пируват-карбоксилазен дефицит, синдром на Leigh и прогресивните (неинтермитентни) церебеларни атаксии - беталипопротеинемия, хипобеталипопротеинемия, атаксии при невролипидози (болест на Niemann-Pick C, ганглиозидози и невронална цероидлипофуосциноза), при левкодистрофии (метахроматична левкодистрофия, болест на Krabbe) и при левкоенцефалопатии (детска атаксия с централна хипомиелинизация и хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и малък мозък) (1-4,16,28,40,44).

Болестта на Niemann Pick тип C е рядко невродегенеративно лизозомно заболяване с хетерогенна клинична презентация, дължащо се на мутация в *NPC1* ген (в 95% от случаите) и *NPC2* ген (в 5 % от случаите) (16,32). И при двете мутации се наблюдава абнормно натрупване на холестерол, гликофинголипиди, фосфолипиди и сфингомиелин в лизозомите в слезката, черния дроб и ЦНС. Основна за заболяването са (19,32,40): 1) симптоматика от страна на вътрешните органи – изолирана необяснима спленомегалия, хепатомегалия и спленомегалия, пролонгирана неонатална жълтеница, интерстициална пневмония, нисък HDL холестерол, лекостепенна тромбоцитопения; 2) неврологична симптоматика - вертикална погледна пареза, атаксия, дизартрия, дисфагия, дистония, хипотония, катаплексия, епилептични пристъпи, нарушения на съня, забавено невро-психично развитие; 3) психиатрична симптоматика – когнитивен регрес, органична психоза, агресивно поведение. При ранната инфантилна форма на болестта на Niemann-Pick тип C е възможна неонатална холестаза и протрахирана жълтеница, спленомегалия или хепатоспленомегалия, мускулна хипотония и забавено моторно развитие, а при късната инфантилна форма - промени в походката, забавено развитие на речта, изява на катаплексия и епилептични пристъпи, много рядко и

периферна невропатия (19). При ювенилната форма се комбинират атаксия, дистония, дизартрия, вертикална погледна парализа, епилептични пристъпи, катаплексия, когнитивни нарушения, разстройства в експресивната реч, хиперкинетично разстройство, шизофреноподобни психози.

Атаксията може да е първоначална проява или водеща симптоматика при някои форми на левкодистрофия и левкоенцефалопатии (1-3,40). Болестта на Pelizaeus-Merzbacher се дължи на мутация в *Xq22*, водеща до дефектен синтез на протеолипиден протеин PLP1 в олигодендроцитите, като заболяването е от групата на левкодистрофиите с хипомиелинизация (1,3,9,51). Клинично се характеризира с ранна изява на нистагъм, атаксия, тремор на главата, хореоатетоза, пирамидна симптоматика, оптична атрофия, гърчове и деменция. При метахроматичната левкодистрофия се наблюдава демиелинизация с дегенерация на пирамидните и малкомозъчните пътища и на гръбначния мозък (1,2). При инфантилната форма на заболяването водещи са пирамидните увреждания и интелектуалният регрес. Възможна е начална хипотония и последващ спастичитет с изразени пирамидни рефлексни промени с положителни рефлексии от групите на Бабински и Росолимо. Обикновено при прогресия на заболяването се проявяват и полиневропатен синдром, увреждане на зрителните пътища, церебеларен синдром с атаксия, нистагъм, екстрапирамидна дистония и хореоатетоза. При юношите и възрастните първоначални са когнитивните нарушения, поведенческите отклонения и прогресиращата деменция, а квадрипаретичният, церебеларният, екстрапирамидният и полиневропатният синдром са с по-късна изява. При инфантилната форма на болестта на Krabbe дебютът на заболяването е между три и шест месечна възраст с възбудимост, хиперестезия, повръщания, прогресиращ пирамиден синдром с мускулна хипертония (1-3). Наблюдават се и тонични спазми до опистотонус при тактилни стимули, тонично-клонични припадъци, атрофия на зрителните нерви, слепота и нистагъм. Установява се ранен полиневропатен синдром със снижени сухожилни рефлексии и вторична микроцефалия. При късната инфантилна и ювенилната форма ранни прояви са еквиноварусна деформация на стъпалата, прогресираща спастична парапареза и церебеларен синдром. По-рядко се наблюдават дистония и амблиопия поради оптична атрофия и подкорова окципитална демиелинизация. Поведенческите и когнитивните нарушения и прогресиращата деменция се развиват след пирамидните увреждания. При част от случаите има терапевтично-резистентни епилептични пристъпи и полиневропатен синдром.

Невроналните цероидлипофусцинози са прогресиращи невродегенеративни заболявания, при които се натрупват автофлуоресцентни гранули от цероид и липофусцин в лизозомите на невроните, което води до загуба на неврони в мозъка и ретината (1,3,5-7,40). Описани са 15 генетично различни заболявания, които според възрастта на дебют на заболяването са: ранна инфантилна форма (болест на Santavuori с дефицит на Palmitoyl protein thioesterase 1, PPT1), късна инфантилна форма (болест на Jansky-Bielschowsky с дефицит на Tripeptidyl peptidase 1, TPP1), юношеска форма (болест на Batten или болест на Spielmeyer-Vogt- Sjogren) и форма при възрастни (2,3). Невроналните цероидлипофусцинози се изявяват с комбинация от епилептични пристъпи (основно миоклонични), прогресираща централна квадрипареза, когнитивен регрес, деменция, атаксия, екстрапирамиден синдром, амблиопия и амавроза, глухота, а при възрастните са налице и психиатрични синдроми (1,7). Най-честа е късната инфантилна цероидлипофусциноза, която започва около 2 годишна възраст с начални епилептични пристъпи (миоклонии, генерализирани тонично-клонични и фокални пристъпи) (1-3). Скоро след тях се изявяват и бързо прогресират атаксия, спастична квадрипареза, зрителни нарушения до слепота и когнитивен регрес.

Атаксията е синдром при редица митохондриални болести с мултисистемно засягане - синдром на Kearns-Sayre, синдром на митохондриална рецесивна атаксия, AP хронично прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром, синдром на Alpers, миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия, спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q (CoQ), синдром на Leigh, АД оптична атрофия и глухота, MELAS, MERRF, леберова наследствена оптична невропатия (4,40). Церебеларната атаксия е най-честата клинична проява при дефицит на CoQ, като при част от пациентите се изявява в съчетание с невропатия, епилептични пристъпи, умствена изостаналост, мускулна слабост и хипогонадизъм (22,29,52).

3) Церебеларни атаксии, асоциирани с дефектно ДНК възстановяване

В тази група се включват атаксия-телеангиектазия, атаксия телеангиектазия-подобен синдром, атаксия с окуломоторна апраксия I-IV тип (4,40,45).

Атаксия-телеангиектазия (синдром на Louis-Bar) се дължи на мутации в *ATM* ген в 11 хромозома, водещи до дефицит на серин-треонин протеинкиназа, което причинява дефектно ДНК възстановяване (4,14,33,45). Заболяването протича с прогресираща малкомозъчна атаксия, хореоатетоза, окуломоторна апраксия, мускулна хипотония, отслабени сухожилни рефлексии, телангиектазии по конюнктивите и кожата (11,33,45). Първоначално се изявяват статична и локомоторна атаксия, а впоследствие, обикновено

след 5 годишна възраст, се наблюдават интенционен тремор, дисметрия и дисдиадохокинезия (11,14). Въпреки че церебеларната атаксия е най-честият първоначален симптом при малките деца, при по-късна възраст на изява на заболяването е възможен дебют и с екстрапирамидна симптоматика (25,33). В 10% от случаите заболяването може да дебютира с хореоатетоза, поради което атаксия-телеангиектазия трябва да се има предвид в диференциално-диагностичен план при изява на хорея в детска възраст, особено ако е налице и дистония (25). Вероятността за първоначална изява на дистония нараства с възрастта на дебют на заболяването, като в тези случаи обикновено дистонията е цервикална или аксиална, по-рядко обхваща крайниците. Възможна е и друга екстрапирамидна симптоматика - изява на миоклонус или тремор (кинетичен, постурален, тремор в покой) (25). Паркинсонизмът е чест при атаксия-телеангиектазия, не е описан като първоначална изява, но се проявява при прогресия на заболяването с клиника на брадикинезия, хипомимия и промяна в позата и походката (11). Средната възраст на поява на телеангиектазии е 6 години, като варира от раждането до 15 годишна възраст (11,25,33). Телеангиектазиите могат обаче и да са слабо изразени или да липсват, което забавя диагнозата. Окуломоторна апраксия се наблюдава рядко в началото на заболяването. Аксонална сензомоторна невропатия обикновено се проявява през второто десетилетие, като се манифестира с арефлексия, *pes cavus* и развитие на контрактури (53). Характерни за атаксия-телеангиектазия са нарушен клетъчен имунитет, IgA и IgE дефицит, повишено ниво на алфа-фетопротеин и карциноембрионален антиген (4). Налице е повишен риск за инсулинозависим захарен диабет, лимфоретикуларни неоплазми (левкемии и В-клетъчни лимфоми) и други тумори (8).

При атаксия с окуломоторна апраксия тип I е налице мутация в ген *APTX* в 9p13, причиняваща дефектен синтез в протеина апратаксин (4,14,43). Заболяването е с ранно начало, с дебют на симптоматиката обикновено в първото десетилетие, а клиничната картина включва прогресираща церебеларна атаксия, дизартрия, дисметрия, окуломоторна апраксия в съчетание с хипоалбуминемия и хиперхолестеролемия. Атаксията обикновено не е единственото двигателно нарушение, често се наблюдава хиперкинетичен синдром с изява на хореоатетоза и дистония. Хорея се описва при 40-80% от случаите в началото на заболяването, често при по-ранна възраст на дебют. Дистонията обикновено се изявява при прогресия на заболяването в около 25-50% от случаите. При повечето пациенти се развива и аксонална сензомоторна невропатия, водеща до дистална амиотрофия. При атаксия с

окуломоторна апраксия тип II генетичният дефект води до дефектен синтез на протеина санатаксин (14,20). Първите симптоми се извяват в детско-юношеска възраст, като заболяването протича с атаксия, окуломоторна апраксия, повишени стойности на серумна креатинкиназа, гама-глобулини и алфа-фетопропротеин (4). В 90% от случаите се наблюдава аксонална сензомоторна невропатия, по-рядко се описват тремор, хорей, дистония и пирамидни белези. При атаксия с окуломоторна апраксия тип IV е налице мутация в *PNKR*. Заболяването често дебютира с дистония, последвана от атаксия или окуломоторна апраксия, при всички пациенти е налице полиневропатия с ранна генерализирана арефлексия, дистална мускулна слабост и атрофии, често се наблюдава и когнитивен дефицит (20). Характерно за този тип е изразеният екстрапирамиден синдром с хорей и дистония, като заболяването е с по-бърза прогресия спрямо тази при атаксия с окуломоторна апраксия тип II. Атаксията с окуломоторна апраксия тип III се дължи на мутации в ген *PIK3R5*, заболяването протича с церебеларна атаксия и атрофия, окуломоторна апраксия и умерено изразена аксонална полиневропатия (14,20).

Към групата на церебеларните атаксии, асоциирани с дефектно ДНК възстановяване, се включват и други, по-редки синдроми, като *xeroderma pigmentosum* и синдромът на *Cockayne* (4). Синдромът на *Cockayne* е автозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на мутации в гени *ERCC6* и *ERCC8* (27,32). Известни са 3 типа на заболяването: тип 1, класически тип, при който симптоматиката е с начало в ранна детска възраст, обикновено след едногодишна възраст; тип 2, който обхваща случаите с най-тежка клинична презентация, с начало след раждането; тип 3, при който са налице по-лека симптоматика и по-късно начало (32). Типичната фенотипна изява при синдрома на *Cockayne* включва кахетичен дварфизъм, загуба на подкожна мастна тъка и набръчкана кожа, някои пациенти са силно чувствителни на слънчева светлина (32). Характерни са сензонеурална глухота, когнитивни нарушения, очна симптоматика поради ретинална дегенерация, катаракта, ксерофталмия, корнеални язви. От страна на нервната система най-тежко е малкомозъчното засягане, следвано от засягане на базалните ганглии и таламуса. Описано е засягане на предните рога на гръбначния мозък и *funiculus posterior*, свързано с развитието на невропатия, водеща до хипо/арефлексия, локомоторна атаксия, мускулни хипотрофии и тазово-резервоарни нарушения. Поради прогресиращата дегенерация на миелина в ЦНС се наблюдава картина на левкодистрофия, а загубата на миелин, както и коровата атрофия са причина за прогресираща микроцефалия, която е един от водещите белези на заболяването (27).

Наличието на калцификати в базалните ганглии, nucleus dentatus и подкоровото бяло мозъчно вещество е патогномоничен белег (27). Церебеларната симптоматика с изява на тежка атаксия и тремор може да е водеща в клиничната картина. Засегнати са и други органи – често се описват гастро-езофагеална рефлуксна болест и бъбречна недостатъчност, налице е изразена атеросклероза, включително с ранно засягане на лептоменингеалните съдове, честа е и артериалната хипертония (32).

4) Автозомно-рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии с ранно начало

Церебеларни дегенеративни атаксии с хипо- или арефлексия

Атаксията на Friedreich е най-честата АР херeditарна атаксия и съставлява 50% от всички случаи на атаксия и около 75% от случаите на атаксия с начало преди 25 годишна възраст (2,35,42). Дължи се на мутация в ген *FXN*, отговорен за синтеза на протеина фратаксин (42). При 98% от случаите мутацията е повторение на триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) между 800 и 1000 пъти в първия интрон на гена. Нормално повторението на триплета е от 7 до 22 пъти, а фенотипно заболяването се проявява при повторение над 90 пъти (4). В резултат на мутацията се синтезира недостатъчно количество на фратаксин в клетките на гръбначния и малкия мозък, в по-малка степен в мозъчната кора, както и в сърдечните и скелетните мускулни клетки, черния дроб и панкреаса (2,15,26,28). По-големият брой повторения на триплета GAA води до по-значителен дефицит на фратаксин, по-ранно начало на заболяването и по-тежка клинична картина, включително до развитие на кардиомиопатия и захарен диабет (4). Фратаксинът е необходим за регулация на синтеза на аденозинтрифосфат и за хомеостазата на желязото, като участва в синтеза на желязно-серни комплекси и биосинтеза на хем, както и в детоксикацията на реактивни свободни радикали чрез активация на глутатион-пероксидазата и предотвратява окислителното фосфолириране (4,15,26,31,50). При дефицит на фратаксин в митохондриите се натрупва свободно желязо, нарушава се функцията на дихателните вериги, повишават се нивата на свободните радикали и възникват оксидативен стрес и клетъчна смърт (40,42). Установява се дегенерация и глиоза в funiculus posterior, по-изразена във fasciculus gracilis, спиноцеребеларните пътища, задните коренчета и пирамидните пътища дистално след прекръстосването им в продълговатия мозък, при относително съхранени проксимални структури (2,4,26,42). Дегенеративни промени настъпват в големите неврони в спиналните ганглии, в клетките в колоната на Clarke в задните рога на гръбначния мозък, в nucleus dentatus и в ядрата на VIII, X и XII краниален нерв,

засегнати са и клетките на малкомозъчната кора (42). Дегенерацията на *funiculus posterior* корелира със загубата на проприорецепция и със сензорната атаксия, докато загубата на сензорните ганглии е свързана с хипо- и арефлексията (42). Церебеларна атаксия настъпва в резултат на дегенеративните промени в латералните и вентралните спиноцеребеларни пътища, денто-рубралните пътища, вермиса, *nucleus dentatus* и колоната на Clarke. Дегенеративни изменения, обхващащи VII, X, XII краниален нерв, довеждат до лицева слабост, промяна в говора и дисфагия (42). В периферните нерви се установява дегенерация на дебеломиелинизираните нервни влакна. В сърдечния мускул мускулните влакна се заменят от макрофаги и фибробласти, водещи до възпаление и интерстициална фиброза (15,21). Засегнатите кардиомиоцити са с хиперхроматични ядра и вакуолизация, а цитоплазмата изглежда гранулирана поради отлагане на липофусцин, като тези промени стоят в основата на развитие на хипертрофична кардиомиопатия.

Атаксията на Friedreich дебютира обикновено преди 20 годишна възраст (най-често между 8 и 15 год.). Клиничната изява включва основни, второстепенни и третостепенни симптоми.

Основните симптоми са (2,14,28,35):

- Прогресираща спиноцеребеларна атаксия с начална промяна на походката поради дегенерация на клетки в спиналните ганглии, задните коренчета, задните стълбове и спиноцеребеларните пътища и с положителен симптом на Romberg. Най-често атаксията е симетрична и бавно прогресираща, но е възможна асиметрична изява в началото или остро развитие след фебрилно заболяване. Атаксията в горните крайниците с интенционен и акционен тремор се изявява при прогресия на заболяването, години след засягането на долните крайници.

- Хипо- до арефлексия за коленните и ахиловите рефлексии.
- Положителен рефлекс на Бабински.

Второстепенните симптоми се появяват по-късно във времето, обикновено след 5-10 годишна еволюция на заболяването. Развиват се дизартрия със скандиран говор, пирамидна симптоматика в краката, арефлексия в ръцете и дистална загуба на ставно-мускулен усет в краката (2,14). Сколиозата, поради спинален мускулен дисбаланс, прогресира и влошава кардио-пулмоналния статус на болните.

Третостепенните симптоми се наблюдават при по-малко от 50% от болните (2,14). Налице е нистагъм, най-често хоризонтален и много по-рядко вертикален и

ротаторен. Диагностицират се оптична атрофия и сензоневронална глухота. Полиневропатията се характеризира с дистална слабост и амиотрофия, нарушен усет за болка, температура и дискриминация. Мускулният тонус е намален или нормален. Походката е от церебеларен и полиневритен тип. Тазово-резервоарните нарушения поради автономна сфинктерна дисфункция протичат с императивни позиви за уриниране, ретенция и вторична инконтиненция. Наблюдават се мускулни спазми и крампи, особено през нощта. Характерна е деформацията на стъпалата от типа на *pes cavus* или *pes equinovarus* с поява на Фридрайхово стъпало с висок свод, палец "чукче" и флексия на пръстите. Захарен диабет има при 10% от болните, а при други 10% е налице нарушен глюкозен толеранс. Сколиозата и *pes cavus* в някои случаи предшества неврологичните синдроми, в други случаи се развиват 5-10 години след началото на заболяването. Основните усложнения от страна на сърцето са развитие на миокардити, миокардна фиброза, кардиомегалия, дилатативна или хипертрофична кардиомиопатия, водещи до сърдечна недостатъчност и ритъмни нарушения (14,21). Кардиомиопатията се диагностицира ехокардиографски и може да е относително ранен белег. Прогресира във времето и най-често е причина за летален изход. Пациентите се оплакват от лесна уморяемост, слабост и повишена сънливост, възможна е прогресираща загуба на зрението.

Електроневрографията разкрива белези на аксонална сетивна невропатия (2,41). В компютърната томография (КТ) и магнитно-резонансната томография (МРТ) се визуализира атрофия на гръбначния мозък, а при прогресия на заболяването се наблюдават и атрофични церебеларни промени в областта на вермис и малкомозъчните хемисфери (42). Зрителните евокирани потенциали при 2/3 от пациентите са абнормни, със снижена скорост, амплитуда и забавена латентност. В случаите на сърдечна патология с ЕКГ се установяват аритмии, промени в реполяризацията (негативни Т вълни, S-T депресия), а ехокардиографията е с белези на вентрикулна хипертрофия.

Диференциалната диагноза на атаксията на Friedreich включва АД форми на спиноцеребеларни атаксии (SCA), при които е налице ранно начало на атаксия, офталмоплегия, загуба на слуха, аксонална невропатия, епилепсия, окуломоторна атаксия, хореоатетоза, дистонии, болест на Charcot-Marie-Tooth, абеталипопротеинемия, атаксия при дефицит на витамин Е, болест на Strumpell, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, спинален дизрафизъм (диастематомиелия, дипломелия), спинален тумор, авитаминоза В12, епизодични атаксии, атаксия телеангиектазия и болест на Refsum (2,10,35,42). Лечението е

симптоматично при кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност (42). Ортопедично лечение се прилага при кифосколиоза и деформации на стъпалата. До настоящия момент няма ефективно лечение за атаксията на Friedreich, провеждат се изследвания за разработване на гenna терапия, правят се опити за повлияване на хода на заболяването с използване на хелатори на желязото, антиоксиданти и модулатори на възпалителния процес (14,15,40,42). Заболяването е бавно прогресиращо, а инвалидизация настъпва около 15 години след началото (между 3 и 44 години). Проследяването на пациентите изисква мултидисциплинарен подход с регулярни консултации с невролог, кардиолог, офталмолог, отоларинголог, психиатър, психолог и ортопед (31).

Автозомно-рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии със запазени или повишени рефлексии и ранно начало

Това са хетерогенна група заболявания, които се различават от Фридрайховата атаксия по запазените или оживените сухожилни рефлексии, липсата на кардиомиопатия, кифосколиоза и захарен диабет (2). Клиничното протичане включва церебеларна атаксия с различна степен на изразеност, в съчетание с оптична атрофия, булбарна парализа (дизартрия, дисфагия), екстрапирамидна дистония и невропатия.

Церебеларни дегенеративни атаксии с миоклонус епилепсия

Синдромът на Ramsay Hunt (*dyssinergia cerebellaris myoclonica*) дебютира между 10 и 20 годишна възраст, като основната клинична проява е интенционен полимиоклонус, активиращ се от шум, движения, тактилни стимули и емоционални фактори (4). Наблюдават се и генерализирани тонично-клонични припадъци, бавно прогресираща церебеларна атаксия, деменция и глухота. Диференциалната диагноза в началните етапи е трудна, защото интенционният полимиоклонус е характерен и за други дегенеративни заболявания с начало в детско-юношеска възраст - прогресивна миоклонична епилепсия тип Lafora, фамилен миоклонична епилепсия тип Unverricht-Lundborg, ювенилна церебро-ретинална дегенерация, сиалидоза или невраминидаза, MERRF и денто-рубро-палидарна атрофия.

Автозомно-доминантните атаксии с начало в детска възраст

Към групата на автозомно-доминантните атаксии спадат АД спиноцеребеларни атаксии, епизодични атаксии (EA1-7) и АД митохондриални болести с атаксия (синдром на Leigh, АД оптична атрофия и глухота, АД хронична прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром) (2,10,28). В Таблица 1 са представени основните видове АД спиноцеребеларни атаксии с дебют в детска възраст, като са описани генетичните дефекти, клиничната презентация и възрастта на изява (2,28,31,37).

Таблица 1 Автозомно-доминантни атаксии в детска възраст

SCA тип	Локус	Ген/Протеин	Мутация	Клиника	Възраст на изява, години
SCA1	6p22.3	<i>ATXN1/ Ataxin 1</i>	CAG повтори	Пирамидна увреда, нистагъм, бавни сакади, полиневропатия, деменция, офталмопареза	4-74
SCA2	12q24.13	<i>ATXN2/ Ataxin 2</i>	CAG повтори	Бавни сакади, паркинсонизъм, невропатия, миоклонус, деменция, офталмопареза	6-67
SCA3	14q32.12	<i>ATXN3/ Ataxin 3</i>	CAG повтори	Екстрапирамиден синдром, спастицитет, нистагъм, офталмопареза, полиневропатия	5-65
SCA7	3p14.1	<i>ATXN7/ Ataxin 7</i>	CAG повтори	Пигментна ретинопатия, офталмоплегия, глухота, пирамидна увреда	0.1-76
SCA8	13q21	<i>KLHL1AS/ Kelch-like 1</i>	CTG повтори	Сензорна невропатия с бавна прогресия	0-70
SCA10	22q13.31	<i>ATXN10/ Ataxin 10</i>	ATTCT повтори	Епилептични припадъци, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-40
SCA12	5q32	<i>PPP2R2B/ PPP2R2B</i>	CAG повтори	Тремор на ръцете и главата, паркинсонизъм, хиперрефлексия, деменция, полиневропатия	8-55
SCA13	19q13.33	<i>KCNC3/ KCNC3</i>	Безсмислена	Забавено моторно развитие и умствена изостаналост	4-60
SCA14	19q13.42	<i>PRKCG/ PRKCG</i>	Безсмислена	Лицева миокимия, миоклонус и фокална дистония, бавна прогресия	10-50
SCA15	3p24.2-pter	<i>ITPR1/ ITPR1</i>	Точкови мутации, делеции	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или с тремор на главата	10-66
SCA16	8q23-q24.1	<i>ITPR1</i>	Делеции	Чист церебеларен синдром с бавна	10-66

			точкови мутации	прогресия или с тремор на главата	
SCA17	6q27	<i>TBP/ TBP</i>	CAG повтори	Деменция, хорей, психоза, поведенчески отклонения, гърчове, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-70
SCA18	7q31-q32	-	-	Аксонална сензорна невропатия	10-37
SCA21	7p21.3-p15.1	-	-	Екстрапирамиден синдром, когнитивна увреда	6-30
SCA22	1p21-q23	-	-	Чист церебеларен синдром	10-46
SCA25	2p21-p15	-	-	Тежка сензорна невропатия	1.5-39
SCA27	13q33.1	<i>FGF14/ FGF14</i>	Безсмислена	Постурален тремор, дискинезия, деменция и поведенчески отклонения, бавна прогресия	12-40
SCA28	18p11.22-q11.2	<i>AFG3L2</i>	-	Офталмопареза, нистагъм, птоза, бавна прогресия	12-36
DRPLA	12p13.31	<i>ATNI</i>	CAG повтори	Епилептични припадъци, хорей, деменция, миоклонус	0-59
SCA47		<i>PUM1</i>		Забавено развитие, умствен дефицит, епилептични пристъпи	Ранно начало
SCA48		<i>STUB1</i>		Прогресиращ когнитивен дефицит, предшествващ атаксията	Ранно начало
Левкоенце фалопатия с хипомиелинизация		<i>TUBB4A</i>		Хипомиелинизация, атрофия на базалните ядра, ригидност, дистония, хорей	Ранно начало
<i>GRID2</i> -свързана спиноцеребеларна атаксия		<i>GRID2</i>		Когнитивни нарушения, абнормни очни движения, загуба на слух	Ранно начало

Диференциална диагноза на церебеларните атаксии в детска възраст

Диференциалната диагноза на церебеларните атаксии в детска възраст включва (4):

- Малформации в развитието на малкия мозък и задна черепна ямка (Синдром на Dandy-Walker, Arnold Chiari, Joubert, сирингобулбия, платибазия и базиларна импресия). В тези случаи диагнозата се поставя чрез невроизобразяващи изследвания – МРТ на главен мозък и кранио-спинално ниво. Малформации в коровото развитие също могат да се изявят с церебеларен синдром.

- Персистиращи невроинфекции с подостро протичане (субакутен склерозиращ паненцефалит, прогресиращ рубеолен паненцефалит, енцефалопатия при СПИН) с начален прогресиращ церебеларен синдром. Диагнозата се поставя чрез вирусологични и ликворни изследвания с доказване на интратекален синтез и ликворни антитела срещу персистиращите вирусни причинители.

- Болест на Charcot-Marie-Tooth - унаследяването е АД, скоростта на провеждане по периферните нерви е снижена в значителна степен, липсва рефлекс на Babinski. При синдром на Roussy-Levy унаследяването е АД.

- Фамилна спастична параплегия с атаксия (болест на Strumpell) - при условжените форми могат да се наблюдават и атаксия, церебеларен синдром и амиотрофии.

- Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия - при нея липсват церебеларна дизартрия и рефлекс на Babinski.

- Спинален дизрафизъм (диастематомелия, дипломелия и скрит спинален дизрафизъм) - в началото е възможна едностранна или двустранна деформация на стъпалата. МРТ разкрива характерна спинална патология в лумбо-сакралната област.

- Спинален тумор - симптомите и синдромите зависят от локализацията на процеса. Налице са промени в ЕМГ, възможен е компресивен ликворен синдром. Процесът се визуализира при невроизобразяващи изследвания.

- Авитаминоза В₁₂ - налице е стомашна патология или гастрит, обуславяща авитаминозата и анемичен синдром.

При прогресиращ ход се извършва диференциране с други дегенеративни заболявания или дизметаболитни енцефалопатии, протичащи и с прогресиращ церебеларен синдром:

- Невролипидози – обикновено началният церебеларен синдром е съчетан с прогресираща квадрипареза, деменция, полимиоклонус, епилептични припадъци, рети-

нална и макуларна дегенерация. Доказват се определен генетичен дефект и ензимен дефицит на лизозомалните ензими.

- Левкодистрофии – при тях прогресиращият церебеларен синдром се развива успоредно с пирамидна увреда, прогресираща амавроза, полиневропатия при дефицит на арилсулфатаза (метахроматична левкодистрофия), β -галактоцереброзидаза (левкодистрофия тип Krabbe) и натрупване на дълговерижни мастни киселини (адрено-левкодистрофия).

Диагностични тестове (4)

Диагностицирането на церебеларните атаксии се основава на възрастта на начало, клиничната характеристика, начина на унаследяване и генетичните изследвания при фамилените случаи, както и на данните от невроизобразяващите изследвания и електромиографията/електроневрографията.

Невроизобразяващите изследвания са важни за диагнозата и диференциалната диагноза на церебеларните дегенеративни заболявания. В КТ се визуализира малкомозъчната атрофия при наличие на разширен четвърти вентрикул. В МРТ по-добре се визуализират атрофичните промени в структурите на малкия мозък, моста и гръбначния мозък (при Фридрайховата атаксия), както и атрофичните промени в други структури на главния мозък (при церебро-церебеларните атрофии).

Електромиографията показва белези на аксонална сетивна невропатия. Скоростта по сетивните нервни влакна е редуцирана в по-значителна степен, отколкото по моторните. СНАП са ниски или липсват, спиналните соматосензорни евокирани потенциали също липсват. Скоростта на провеждане по двигателните влакна на *n. medianus* е над 40 m/s, а в краката е нормална, до или над 40 m/s.

Електроенцефалографията се използва при коморбидност с епилепсия. С нея се оценяват основния ритъм и наличието на фокална или генерализирана пароксизмална активност.

Транскраниалната магнитна стимулация е с удължено централно моторно проводно време и снижена амплитуда на моторния предизвикан потенциал.

Зрителните евокирани потенциали (ЗЕП) са абнормни при 2/3 от случаите със снижена скорост и амплитуда и забавена латентност. Електроретинограмата е с редуцирана амплитуда. Стволовите слухови евокирани потенциали са с прогресираща увреда на всички компоненти на вълните.

Психологичното изследване разкрива когнитивен и интелектуален регрес.

ЕКГ установява аритмии, промени в реполяризацията (негативни Т вълни, S-T депресия). Ехокардиографията е с белези за концентрична симетрична вентрикулна хипертрофия.

Диагнозата се потвърждава с генетични изследвания, използва се панел от гени за ранни малкомозъчни атаксии.

Качество на живот

Автозомно-рецесивните и автозомно-доминантните церебеларни атаксии са прогресиращи заболявания, свързани с настъпване на инвалидизация, която води до ограничаване на социалните контакти, загуба на трудоспособност и намаляване качеството на живот с негативен ефект не само върху физическото, но и върху душевното състояние и самочувствие на пациента. Това определя и необходимостта от своевременно диагностициране, което ще позволи правилно проследяване и мониториране на пациентите. Проследяването на пациентите изисква мултидисциплинарен подход с регулярни консултации с детски невролог/невролог, кардиолог, офталмолог, отоларинголог, психиатър, психолог, ортопед и други.

Лечение

Пациентите с ранни малкомозъчни атаксии се диагностицират и проследяват от мултидисциплинарен екип от медицински специалисти: детски невролози и невролози, кардиолози, генетици, физиотерапевти и рехабилитатори, офталмолози, УНГ специалисти, ортопеди, пулмолози и други.

Специфично лечение може да се прилага при ограничен брой от ранните малкомозъчни атаксии - при атаксия с дефицит на CoQ се прилага коензим Q като заместително лечение, при атаксия с дефицит на витамин E се прилага витамин E, ацетазоламид повлиява единствено периодичната церебеларна атаксия (4).

При атаксията на Friedreich се проучват различни групи медикаменти за повлияване на хода на заболяването с използване на хелатори на желязото (Deferiprone – използва се за намаляване на натрупването на желязо в митохондриите, като често се прилага в комбинация с витамин B2 и Idebenone), антиоксиданти (CoQ, витамин E, витамин B2, витамин B1, Idebenone - синтетична форма на CoQ за редуциране на ефектите от свободните радикали, като се проучва се и ефектът му при кардиомиопатията), модулатори на възпалителния процес (фосфодиестеразни инхибитори, стероиди, INF gamma) (21,26,55-60). Получени са резултати от фаза 1 и фаза 2 на двойно-слепи плацебо-контролирани и отворени клинични изпитвания. Основно се проучва ефектът на антиоксиданти, каквито са Nrf2 активаторите. Ефектът

и безопасността на препарата Omaveloxolone (Nrf2 активатор, подобряващ митохондриалните функции като намалява оксидативния стрес и потиска възпалението) е проучен в международно двойно-сляпо плацебо-контролирано изследване при 155 пациенти с атаксия на Friedreich (103 от които са получавали медикамента, а 52 са получавали плацебо) (38). След 48 седмици период на прием на Omaveloxolone е наблюдавано подобрене в неврологичния статус спрямо контролната група пациенти, приемащи плацебо, като е отчетена добра поносимост на медикамента. Друг антиоксидант, който се проучва, е ацетил-L-карнитин, а наблюденията от две независими едногодишни проучвания са противоречиви. Резултатите от друго отворено клинично изпитване за поносимостта и ефективността на рекомбинантен човешки интерферон γ (IFN γ -1b, Imukin) при 12 пациенти с атаксия на Friedreich показват подобряване на проследяваните кардиологични параметри на края на периода на наблюдение (6 месеца), а по отношение на параметрите на церебеларната атаксия се наблюдава стационаране (54). В друго двойно-сляпо плацебо-контролирано клинично проучване при 92 пациенти с атаксия на Friedreich IFN γ -1b не показва повлияване на проследяваните параметри на края на периода на проследяване (6 месеца) спрямо плацебо групата (39). Бъдеща насока в лечението на атаксията на Friedreich е генната терапия, като на този етап се провеждат лабораторни изследвания за въвеждане на *FXN* ген чрез аденовирусен носител.

Симптоматичното лечение е основно при пациентите с ранни малкомозъчни атаксии. Провежда се симптоматично лечение на повишения мускулен тонус и епилептичния синдром. Физикалната терапия заема важно място в терапевтичния алгоритъм. Ортопедично оперативно лечение се предприема при някои спинални деформации и деформации на стъпалата. При пациенти с ритъмно-проводни нарушения, с кардиомиопатии или сърдечна недостатъчност се предприема съответно медикаментозно лечение.

Литература

- 1) Божинова, В. Невролипидози и левкодистрофии. В: Неврология, П.р. Миланов, И. Медицина и физкултура, София, 2021, 1015-1032.
- 2) Божинова, В., Тодоров, Т., Тодорова, А., Миланов, И., Иванов, И. За диференциалната диагноза на левкодистрофиите с ранно начало с представяне на клинични случаи. Педиатрия, 2019, 59, 2, 51-58.

- 3) Божинова, В., Миланов, И., Тодорова, А., Тодоров, Т., Топалов, Н. Левкодистрофии и левкоенцефалопатии – актуална класификация, диагностициране и лечение. *Българска неврология*, 2020, 21, 2, 44-51.
- 4) Божинова, В. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: *Неврология*, П.р. Миланов, И. Медицина и физкултура, София. 2021. 1032-1052
- 5) Димова, П., Божинова, В. Невронална цероидлипофусциноза: първите два случая в България с потвърдена диагноза. *Педиатрия* 2006, 46, 3, 27-31.
- 6) Димова, П., Божинова, В., Лукач, З. Невронални цероидлипофусцинози в детска възраст: не толкова редки, но трудно разпознавани в България. *Българска неврология*, 2007, 7, 5, 225-230.
- 7) Колева, М., Божинова, В., Иванова, Н., Михова, К., Кънева, Р., Търнев, И. Генетично верифициран случай на невронална цероидлипофусциноза с нова мутация в CLN 6 гена. *Българска неврология*, 2019, 20, 1, 25-29.
- 8) Колева, М., Божинова, В. Савов, А. Случай на Атаксия-телеангиектазия у 5-годишно момиче с не-Ходжкинов лимфом. *Педиатрия*, 2017, 57, 1, 54-57.
- 9) Колева, М., Божинова, В., Тодоров, Т., Тодорова, А., Миланов, И. Болест на Pelizeus Merzbacher – клинично и генетично верифициран случаи. *Българска неврология*, 2019, 20, 1, 25-29.
- 10) Колева, М., Божинова, В., Тодоров, Т., Александрова, И., Тодорова, А., Йорданова, А. Рядък ген при семейство със SCA 13 – представяне на клиничен случай. *Българска неврология* 2016, 17, 2, 150-154.
- 11) Amirifar, P., Ranjouri, M., Yazdani, R., Abolhassani, H., Aghamohammadi, A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30, 3, 277-288.
- 12) Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020; 16(9): 859-871. doi: 10.1080/1744666X.2020.1810570.
- 13) Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *Neurogenetics*. 2010; 11(1): 1-12. doi: 10.1007/s10048-009-0196-y.

- 14) Beaudin, M., Dupré, N. Autosomal Recessive Ataxias. In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmahmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016. 545-552.
- 15) Bhandari, J., Thada, P., Samanta, D. Spinocerebellar Ataxia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- 16) Boenzi, S., Dardis, A., Russo, P. et al. Screening for Niemann-Pick type C disease in neurodegenerative diseases. *J Clin Neurosci*, 2019, 68, 266-267.
- 17) Bras J, Alonso I, Barbot C, Costa MM, Darwent L, Orme T, Sequeiros J, Hardy J, Coutinho P, Guerreiro R. Mutations in PNKP cause recessive ataxia with oculomotor apraxia type 4. *Am J Hum Genet*. 2015; 96: 474–9.
- 18) Bürk K. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum Ataxias*. 2017; 4: 1-9. doi:10.1186/s40673-017-0062-x
- 19) Burlina, A. Niemann-Pick disease type C: introduction and main clinical features. *J Neurol*, 2014, 261, Suppl 2, S525-S527.
- 20) Choudry, T., Hilton-Jones, D., Lennox, G., Houlden, H. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: an evolving axonal neuropathy. *Practical Neurology*, 2017, 1-5.
- 21) Cook, A., Giunti, P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull*, 2017, 124, 1, 19-30
- 22) Cotta, A., Alston, C., Baptista-Junior, S. et al. Early-onset coenzyme Q10 deficiency associated with ataxia and respiratory chain dysfunction due to novel pathogenic COQ8A variants, including a large intragenic deletion. *JIMD Rep*, 2020, 54, 1, 45-53
- 23) Coutinho P, Barbot C, Coutinho P. Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 1. 2002 [Updated 2015 Mar 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1456/>
- 24) Criscuolo C, Mancini P, Sacca F, De Michele G, Monticelli A, Santoro L et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 1 in Southern Italy: late onset and variable phenotype. *Neurology*. 2004; 63: 2173–5.
- 25) Demuth, I., Dutrannoy, V., Marques, W. New mutations in the ATM gene and Clinical data of 25 AT-Patients. *Neurogenetics*, 2011, 12, 4, 273-282.
- 26) Delatycki, M., Bidichandani, S. Friedreich ataxia-pathogenesis and implications for therapies. *Neurobiol Dis*, 2019, 132, 104606.

- 27) Donzuso, G., Mostile, G., Nicoletti, A., Zappia, M. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. *Neurol Sci*, 2019, 40, 11, 2251-2263.
- 28) Finsterer, J. Linked Ataxias. In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, 553-560.
- 29) Galosi, S., Barca, E., Carrozzo, R. et al. Dystonia-Ataxia with early handwriting deterioration in COQ8A mutation carriers: A case series and literature review. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 68, 8-16.
- 30) Geberhiwot, T., Moro, A., Dardis, A. et al. International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR). Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13, 1, 50.
- 31) Hanson, E., Sheldon, M., Pacheco, B., Alkubeysi, M., Raizada, V. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol*, 2019, 11, 1, 1-12.
- 32) Karikkineth, A., Scheibye-Knudsen, M., Fivenson, E. et al. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev*, 2017, 33, 3-17.
- 33) Levy, A., Lang, A. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. *Mov Disord*, 2018, 33, 8, 1238-1247.
- 34) Leone M, Brignolio F, Rosso MG, Curtioni ES, Moroni A, Tribolo A, Schiffer D. Friedreich's ataxia: a descriptive epidemiological study in an Italian population. *Clin Genet*. 1990; 38(3): 161-9. doi: 10.1111/j.1399-0004.1990.tb03566.x.
- 35) Li, K. Iron Pathophysiology in Friedreich's Ataxia. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1173, 125-143.
- 36) López-Arlandis JM, Vilchez JJ, Palau F, Sevilla T. Friedreich's ataxia: an epidemiological study in Valencia, Spain, based on consanguinity analysis. *Neuroepidemiology*. 1995; 14(1): 14-9. doi: 10.1159/000109774.
- 37) Lynch, D., McCormick, A., Schadt, K., Kichula, E. Pediatric Ataxia: Focus on Chronic Disorders. *Semin Pediatr Neurol*, 2018, 25, 54-64.
- 38) Lynch, DR., Chin, MP., Delatycki, MB., Subramony, SH., Corti, M., Hoyle, JC. et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIE Study). *Ann Neurol*. 2021; 89(2): 212-225. doi: 10.1002/ana.25934.
- 39) Lynch, DR., Hauser, L., McCormick, A., Wells, M., Dong, YN., McCormack, S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- γ 1b in Friedreich Ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; 6(3): 546-553. doi: 10.1002/acn3.731

- 40) Manto, M., Gandini, J., Feil, K., Strupp, M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33, 1, 150-160.
- 41) Menkes, J. Heredodegenerative diseases. In: *Child Neurology 7th ed.* Eds Menkes, J., Sarnat, H., Maria, B. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 163-226.
- 42) Musselman KE, Stoyanov CT, Marasigan R et al. Prevalence of ataxia in children: a systematic review. *Neurology*. 2014; 82(1): 80-89. doi:10.1212/01.wnl.0000438224.25600.6c
- 43) Palau, F., Arpa, J. Differential Diagnosis of Cerebellar Ataxias on the Basis of the Age at Onset In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmahmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, 523-230.
- 44) Pedroso, J., Vale, T., da Costa, S., Santos, M., Alonso, I., Barsottini, O. Complex Movement Disorders in Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 1: Beyond the Cerebellar Syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 2020, 10, 39, 1-3.
- 45) Poretti, A., Boltshauser, E. Overview of Ataxias in Children. In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmahmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, 531- 538.
- 46) Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M., McGrath-Morrow, S., Crawford, T., Lederman, H. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11, 1, 159.
- 47) Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif M et al. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 11, 159 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7>
- 48) Selvadurai, L., Harding, I., Corben, L., Georgiou-Karistianis, N. Cerebral abnormalities in Friedreich ataxia: A review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84, 394-406.
- 49) Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD, Neves JM, Serrano P. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50: 1377–84.
- 50) Skre H. Friedreich's ataxia in Western Norway. *Clin Genet*. 1975; 7(4): 287-98. doi: 10.1111/j.1399-0004.1975.tb00331.x.
- 51) Sullivan, R., Yau, W., O'Connor, E., Houlden, H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*, 2019, 266, 2, 533-544.
- 52) Sumida, K., Inoue, K., Takanashi, J. et al. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev*, 2016, 38, 6, 571-580.

- 53) Träschütz, A., Schirinzi, T., Laugwitz, L. et al. Clinico-Genetic, Imaging and Molecular Delineation of COQ8A-Ataxia: A Multicenter Study of 59 Patients. *Ann Neurol*, 2020, 88, 2, 251-263.
- 54) Vavla, M., D'Angelo, MG., Arrigoni, F., Toschi, N., Peruzzo, D., Gandossini, S. et al. Safety and efficacy of interferon γ in friedreich's ataxia. *Mov Disord*. 2020; 35(2): 370-371. doi: 10.1002/mds.27979.
- 55) van Os, N., van Deuren, M., Weemaes, C. et al. Classic ataxia-telangiectasia: the phenotype of long-term survivors. *J Neurol*, 2020, 267, 3, 830-837.
- 56) Wedding I, Kroken M, Henriksen S. et al. Friedreich ataxia in Norway – an epidemiological, molecular and clinical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 108. doi.org/10.1186/s13023-015-0328-4
- 57) Williams, C., De Jesus, O. Friedreich Ataxia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020
- 58) Wyller VB, Jacobsen K, Dahl MB, Nilsen H, Proske S, Horter T, Brun H. Interferon gamma may improve cardiac function in Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2016; 221: 376-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.288.
- 59) Zesiewicz TA, Hancock J, Ghanekar SD, Kuo SH, Dohse CA, Vega J. Emerging therapies in Friedreich's Ataxia. *Expert Rev Neurother*. 2020; 20(12): 1215-1228. doi: 10.1080/14737175.2020.1821654.
- 60) Zhang S, Napierala M, Napierala JS. Therapeutic Prospects for Friedreich's Ataxia. *Trends Pharmacol Sci*. 2019; 40(4): 229-233. doi:10.1016/j.tips.2019.02.001

Алгоритъм за диагностика на пациенти с Ранни малкомозъчни атаксии

Пациентите се хоспитализират в Клиника по нервни болести за деца по Клинична пътека 58.2, код G11.1 Ранни малкомозъчни атаксии и G11.3 Малкомозъчна атаксия с нарушение във възстановяването на ДНК, атаксия - телеангиектазия (синдром на Louis-Bar). След приключване на диагностичния процес и определяне на терапевтичния план се извършва дехоспитализация на пациента. Пациентът има право на два контролни прегледа в рамките на един месец след изписването. Пациентът подлежи на периодично наблюдение/диспансеризация. Контролните прегледи се отразяват в специален журнал, който се съхранява в Диагностично консултативен кабинет по Детска неврология

Диагностичен алгоритъм

- Подробна анамнеза и неврологичен статус;
- Електроневрография (ЕНГ) - разкрива белези на аксонална сетивна невропатия;
- КТ и МРТ - визуализират атрофия в областта на vermis и малкомозъчните хемисфери, разширен четвърти вентрикул, възможно е съчетание с атрофия на гръбначния мозък и корова атрофия;
 - Зрителни евокирани потенциали (ЗЕП) - абнормни при някои ранни малкомозъчни атаксия, например при атаксията на Friedreich в 2/3 от случаите са със снижена скорост и амплитуда и забавена латентност. Електроретинограмата е с редуцирана амплитуда;
 - Стволови слухови евокирани потенциали (ССЕП) - показват прогресираща увреда на всички компоненти на вълните при сензонеурална увреда на слуха;
 - Електроенцефалография (ЕЕГ) - прилага се при съпътстващи епилептични пристъпи, показва наличие на фокална или генерализирана пароксизмална активност;
 - Отоневрологично изследване - показва наличие на съпътстващ централен или периферен вестибуларен синдром;
 - Очно изследване с офталмоскопия - показва засягане на зрението;

- Психологичното изследване - разкрива когнитивен дефицит и/или поведенчески нарушения;
- Консултация с физиотерапевт – определяне на възможностите за физиотерапия и рехабилитация;
- Консултация с детски ардиолог – провеждане на ЕКГ - установява аритмии, промени в реполяризацията (негативни Т вълни, S-T депресия), ехокардиографията - може да покаже вентрикулна хипертрофия;
- Провеждане на генетични изследвания с панел гени в насока ранни малкомозъчни атаксии – доказва типа на заболяването и засегнатия ген като дава възможност за генетична консултация в семейството и пренатална диагностика.

Алгоритъм за проследяване на пациенти с Ранни малкомозъчни атаксии

Пациентите се проследяват от мултидисциплинарен екип като на 6 месеца – 1 година се провеждат консултации с:

1. Невролог/детски невролог, които оценяват степента на атаксия, мускулна слабост, евентуално придружаващи невропатия, спастичитет, дизартрия, дисфагия, тазово-резервоарни нарушения. При необходимост се провеждат електрмиография/електроневрография (за установяване на съпътстваща миопатия/невропатия и проследяване на състоянието), електроенцефалография (при пациенти с епилептични пристъпи), зрителни евокирани потенциали при увреждане на зрението, слухови евокирани потенциали при сензоневрално увреждане на слуха;
2. Кардиолог с провеждане на електрокардиография (ЕКГ), ехо-кардиография, холтер проследяване на артериално налягане или холтер-ЕКГ в зависимост от наличието на ритъмно-проводни нарушения, кардиомиопатия или сърдечна недостатъчност;
3. Невроофталмолог – провежда изследване на зрителна острота, офталмоскопия, периметрия при наличие на съпътстващо засягане на зрението;
4. УНГ специалист – провежда изследване на слуха при съпътстващо сензо-неврално увреждане на слуха;
5. Специалист по образна диагностика с провеждане на образни изследвания – КТ или МРТ на главен мозък/гръбначен мозък като периодът на провеждане зависят от степента на прогресия на симптоматиката;
6. Детски психолог/детски психиатър – при съпътстващ когнитивен дефицит или поведенчески промени;
7. Периодично проследяване от лекар специалист по физикална терапия и рехабилитация;
8. Ортопед – проследява пациентите със сколиоза или други деформации на опорно-двигателния апарат;
9. Детски ендокринолог/ендокринолог – при наличие на захарен диабет или друг ендокринологичен проблем;
10. Генетик – при необходимост от генетична консултация в семейството.

НЕВРОРЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ РАННИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ

Комплексното използване на физикалните фактори при лечението на ранните малкомозъчни атаксии е качествено ново въздействие, което е способно не само да усилва или отслаби влиянието на отделно взетия физичен фактор, но и да му предаде нови качества. Комбинираното лечение представлява последователно (неедновременно) използване на лечебните физикални фактори. При комбинирането лечение последващият физикален фактор действа на изменен фон. Провежда се по три начина. В течение на един и същ ден се изпълняват няколко физикални фактора през определен времеви интервал и последователност между тях. Редуване на назначените физикални фактори в различни дни от лечебния период. Поетапно или курсово лечение, когато въздействието с един фактор се сменя с друг след приключване на определен курс.

ЕЛЕКТРО ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОЦЕДУРИ

- Електрофорезата е комплексен метод при който върху организма се въздейства едновременно с два лечебни фактора – въвеждания медикамент (електролитно дисоцииран разтвор) и електрически ток. - Ел. фореза с КУ по Челно-тилна или Ендо-назална методика /по Касил/ – 0.5 – 2 mA, 15 мин., 12-15 процедури на курс ежедневно, 3-4 курса годишно.
- Нискочестотни токове /Диадинамични токове, TENS / и Средночестотни токове /Синусоидално модулирани токове, Интерферентни токове / в шийния сегмент на гръбначния стълб
- Синусоидално модулирани токове – паравертебрално, напречна методика – III – IV род, честота на модулацията 80, 30 Hz,

дълбочина на модулацията 50-100%. Продължителността на работа със всеки Род - 5 мин. Процедурите се провеждат ежедневно, 12-15 процедури на курс.

- Д, Арсонвал в областта на главата и врата. Продължителност на процедурата 8-10 мин. Курс на лечение 12-15 процедури ежедневно.
- Електросън – честота на импулсите 90-120 Hz, продължителност на процедурата 30-40 мин. Курс на лечение 15-20 процедури ежедневно.

ЛЕЧЕБНИЯТ МАСАЖ е пасивен кинезитерапевтичен метод, изразяващ се в нанасяне на дозирани механични дразнения върху тялото на пациента. Болният е поставен в положение лицево, тилово лег или седеж. Извършват се основните и спомагателни похвати на класическия масаж върху част от тялото или върху цялото тяло, като се акцентира на някои похвати в зависимост от заболяването и целта на масажа:

С релаксиращият масаж се цели намаляване на спастично повишения мускулен тонус. Основно се прилагат техниките поглаждане, разтриване, омачкване и вибрации. Провежда се като подготвителна процедура. Препоръчително е да се провежда три пъти седмично с продължителност 30 минути.

ЛЕЧЕБНА ФИЗКУЛТУРА - провежда се с цел:

- Подобряване на двигателните функции
- Увеличаване на обема и точността на движение
- Увеличаване на възможностите за самообслужване /включване на елементи от Дейности от ежедневиия живот/
- Включва упражнения за всички мускулни групи.

- Големината и броя на мускулните групи - принципа на постепенност в дозировката – от по-малка към по-голяма.
- Разсеяността на физическите упражнения – да се включват различни мускулни групи чрез разнообразни упражнения.
- Темпът на извършване на упражненията – бавен, с правилен ритъм.
- Амплитудата на движението – пълната амплитуда увеличава натоварването. Започва се от по-малка и постепенно се увеличава до пълен обем на движение
- Точността на изпълнение на упражнението – увеличава натоварването.

НЕВРОРЕХАБИЛИТАЦИЯ ВЪВ ВИРТУАЛНАТА РЕАЛНОСТ

Иновативна технология, която допълва традиционните рехабилитационни методи с цел по-бързо възвръщане на пациентите към ежедневните им дейности. Създаването на виртуална реалност предполага нова възможност да се провокира и подпомогне извършването на двигателни упражнения.

Цели се подобряване прецизността на: движенията, визуално-двигателната координация, контрола на равновесието, подвижността на ставите, повишаване на мускулната сила, възприятието, процесите на вземане на решение, внимание и памет.

Системите са проектирани във вид на медицински мини-игри. Получаващите се резултати, като например скорост на реагиране, инициация, ефективност на движението и количеството грешки се записват и съхраняват в профила на всеки пациент. Системата е мотивираща за пациента и позволява да се комбинира приятно изкарано време с ефективни физически упражнения, да събужда интереса на пациента чрез

положителни емоции и довежда до отчитан по-изразен терапевтичен резултат.

Съществуват различни модификации на апарати, като основно се разделят на:

1. Пациентът е в основата на действието. Той е пред монитора на системата и вижда собственото си огледално отражение, а много и различни виртуални обекти се движат около него. Традиционното огледало е заменено с камера и екран. Задачите за пациента са да хване, избегне, удари или проследи тези визуализации. Модулът за огледална терапия дава на пациентите свобода на движение, която е недостижима при традиционния подход, както и много реална представа за изображенията, възприемани от екрана.

2. Пациентът е в качеството си на страничен наблюдател и двигателната му активност определя скоростта и многообразието в движенията на визуализации по монитора, стената, пода и тавана на помещението.

3. Двигателната активност на пациента определя предвижването в определена посока на обект /фигурка, животно или човече/ по монитора.

4. Модул за вестибуларна рехабилитация (количествен анализ и рехабилитация на способността за запазване на равновесие върху нестабилна опора).

Педиатрия

ISSN 0479-7876

ТОМ XLVII, 2007 г.

Издава Българска Педиатрична Асоциация
Включена в Excerpta Medica Database EMBASE

„ПЕДИАТРИЯ“ е научно-информационно списание за съвременните постижения на педиатричната наука и практика у нас и в чужбина, както и за обмяна на опит. Основната цел на списанието е поддържането и осъвременяването на квалификацията на лекарите педиатри.

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ДР. БОБЕВ

Главен редактор

А. АНАДОЛИЙСКА

зам. главен редактор

М. КАЗАКОВА

секретар

ЧЛЕНОВЕ

А. КУРТЕВ

А. РАДИВЕНСКА

В. БОЖИНОВА

В. НЕДКОВА

В. ПИЛОСОФ

Г. ПЕТКОВ

Д. КОНСТАНТИНОВ

Е. ГЕНЕВ

Е. ХРИСТОВА

З. СТАНЧЕВ

И. ГАЛЕВА

К. КОПРИВАРОВА

М. ГИЗОВА

П. ЧАКЪРОВА

С. КЕРТИКОВА

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ:

Б. БОЙКИНОВ

В. ЛАЛОВ

В. ЦАНЕВА

И. МИТЕВ

И. НИКОЛОВА

Л. ПЕНЕВА

М. УЗУНОВА

О. БРАНКОВ

П. БОЯДЖИЕВ

Р. ЧАКЪРОВ

Технически редактор

А. Долгошеева

Адрес на редакцията:

София 1606

бул. „Акад. Ив. Гешов“ № 11

Публикуваните в списанието
фигури са авторски оригинали.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ И ЛЕКЦИИ

Маринов, Р., В. Пилософ

Съвременни аспекти за сърдечната недостатъчност в детската възраст

I. Етиология и патогенеза 5

II. Сърдечна недостатъчност - клиничният синдром в светлината

на патофизиологичните механизми 11

III. Лечение на сърдечната недостатъчност в детска възраст 17

КЛИНИЧНИ И ПРОФИЛАКТИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

Божинова, В., Т. Гугалов, К. Генчев, П. Димова

Остръ енцефалит с протрахиран делирно-аментивен синдром

и пълно обратно възстановяване 24

Чепишева, Е., М. Бошева, Н. Генкова, П. Стефанова

Кожно-морфологичен вариант на Schonlein-Neposch в ранното детство 28

СЛУЧАИ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Щърбанов, Ив., Ис. Христозова, Др. Бобев

Случай с остра лимфобластна левкемия след сарком на Ewing 31

Тодорова, Д., В. Божинова, В. Томов

Случай на атакия-теленгиктазия у момче с детска церебрална парализа,

симптоматична фокална епилепсия и умствена изостаналост 33

Алексиева, М., М. Гайдарова, А. Анадолийска

Синдром на GOODPASTURE 36

НА ВНИМАНИЕТО НА ГЛАВНИЯ РЕДАКТОР

Станчев, З.

Нов синдром или полисиндактилия? 39

ЗА ПРАКТИКАТА

Nutricia - А. Дойчинова

Хранене на детето от 0 до 3 години - I част 40

Sevex Pharma - Радивоева, Ж.

Esberitox®N в помощ на лекаря от 1920 година до днес 43

Friesland Foods

Нуклеотидите в детското хранене 45

Chicco

Каучукът на Chicco. Най-доброто за устата на всяко бебе

Разработен в изследователския център на Chicco 49

Nestlé - Бичовски, И.

Хипоалергенни млека и профилактика на атопията в кърмаческа възраст 50

Glaxo

Rotarix, прах и разтворител за перорална суспензия

Жива ваксина срещу заболявания, причинени от ротавирус 52

Mustela

Stelatopia® Дермо-педиатрия

Хигиена и грижа при атопичен дерматит 54

Михайлова, Д.

Forcid (амоксицилин/клавуланова киселина) -

ново предизвикателство в антибиотичната терапия 56

Азбучен предметен указател 59

Азбучен авторски указател 61

Случай на атаксия-телеангиектазия у момче с детска церебрална парализа, симптоматична фокална епилепсия и умствена изостаналост

Д. Тодорова, В. Божинова, В. Томов

УСБАЛНП „Св.Наум“. София, Детска неврологична клиника

Ключови думи: Атаксия-телеангиектазия (Синдром на Louis-Barr), конюнктивални телеангиектазии, дефицит на IgA deficit, спастична детска церебрална парализа, симптоматична фокална епилепсия, умствена изостаналост

Атаксия-телеангиектазия (синдром на Louis-Barr) е заболяване, характеризиращо се с бавно прогресираща церебеларна атаксия, хореоатетоза, окуломоторна апраксия, впоследствие и полиневропатия, телеангиектазии на кожата и конюнктивите, възприемчивост към инфекции (предимно синубронхопулмонални) поради IgA, IgE дефицит и прогресиращ Т клетъчен дефект, лимфоретикуларни и други неоплазии, ендокринни нарушения като тестикуларна атрофия и захарен диабет (8,9,10,12,24). Заболяването е с генен дефект в 11 хромозома (11q22-23) (16). Генът на болестта (11q23.3) кодира синтеза на голям фосфопротейн (АТМ) имащ отношение към репарацията на ДНК, контрола на клетъчния цикъл и поддържане на дължината на теломера. Намира се както в ядрото, така и в цитоплазмата. Доказани са редица мутации, обикновено уникални за съответните фамилии, които водят обичайно до синтеза на нефункционален белтък (4,5,11). Това става причина за редица промени в клетката, една от които е повишената чувствителност към йонизиращи лъчения, а тя от своя страна води до повишена чупливост на хромозомите и хромозомни пренареждания. Относително чести са и транслокациите между 7 и 14 хромозома, които могат да засегнат гените за Т-клетъчен рецептор и гени за имуноглобулините (13). Изключително често се открива ниско ниво на серумните и секреторните IgA (в 70-80%) и силно намалени до липсващи IgE (в 80-90%), ниски или гранични стойности на IgG2 и IgG4, а IgM, IgG1 и IgG3 са с тенденция към високи стойности (19, 23). Имуният дефицит е причина за недостатъчния отговор към различни инфекциозни агенти. Дефектният АТМ се счита, че може да е отговорен за клетъчна смърт засягаща както нервната система, така и тимуса и съдовия ендотел (14). Загубата на неврони е най-силно изразена в малкомозъчната кора. В клетките на Purkinje се откриват еозинофилни цитоплазмени включвания. В по-напредналите стадии могат да бъдат доказани демиелинизация на дорзалните спиноцеребеларни пътища, както и загуба на преднорогови неврони. В периферните нерви се откриват липидни включвания в Швановите клетки и лекостепенна аксонална дегенерация. Съдови малформации засягащи нервната система и менингите се откриват с различна честота. Атаксия-телеангиектазия (синдром на Louis-Barr) диагностицира се при повишено ниво на алфа-фетопротеин, карциноембрионален антиген, нарушен клетъчен имунитет и Ig A дефицит (9). Описани са и нови автозомно - рецесивни „атаксия-телеангиектазия - подобни синдроми“ - „атаксия с оку-

ломоторна апраксия тип I и II“ (2,6, 7, 17, 18, 20, 22, 26). При атаксия с околomotorна апраксия тип I мутация в aprataxin гена (APTX), локализирана в 9p13.1 и причинява дефектен синтез в протеина aprataxin (20, 21, 22). Атаксията подобно на синдрома на Louis-Bar е с ранно начало (3-12 г.), а по-късно се прибавя окуломоторна апраксия. Установяват се и хореоатетоза, периферна невропатия, хипоалбуминемия (2, 7, 17, 26), а са описани и случаи с умствено изоставане (26), включително при мутация в APTX гена, локализирана 9p13.3 (18). При II тип генният дефект е локализиран в 9q34 и води до дефектен синтез на протеин sepataxin. Началото е в детско-юношеска възраст с изява на атаксия, окуломоторна апраксия, повишени стойности на серумна креатинкиназа, гамаглобулини и алфа-фетопротеин.

Атаксия-телеангиектазия не е толкова рядко заболяване. Честотата и е от 0,3 до 1 на 100 000 раждания (25). Тя е втора по честота причина за прогресираща атаксия у деца под 10 годишна възраст след туморите в задна черепна ямка. Атаксията е видна от кърмаческата или ранна детска възраст, докато телеангиектазиите се появяват между 3 и 10 годишна възраст и засягат предилекционно конюнктивите, ушите, носа и гр. (9,12). В повечето случаи ранната атаксия и хипотония е причина за погрешно поставяне на диагнозата „детска церебрална парализа, малкомозъчна или хипотонична форма“, като се игнорира наличието на прогресиращ церебеларен синдром, нетипичен за детската церебрална парализа. Детската церебрална парализа обединява група непрогресиращи, остатъчни синдроми с двигателни прояви (парези, нарушения на мускулния тонус, координацията, промени в позата и неволеви движения), често съчетавани с умствен дефицит, говорни увреждания и симптоматична епилепсия поради неразвитие или увреждане на мозъка в пренаталния, перинаталния и постнаталния период (1,3).

Цел на съобщението е представяне на случай на момче с атаксия-телеангиектазия (синдром на Louis-Barr), при който поради съчетанието на церебеларния синдром с квадрипаретичен, умствена изостаналост и симптоматичната епилепсия при недоносеност и перинатална асфиксия, е диагностицирана само детската церебрална парализа.

ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ

Представяме собствено наблюдение (ИЗ № 6031/12.09.2007 г) - момче на 7 годишна възраст, родено от

ните ганглии с изява на екстрапирамидна форма на детска церебрална парализа, тъй като билирубинемията в неонаталния период не е била с високи стойности и при КТ на главен мозък не са установени лезии в базалните ганглии. Фокалната епилепсия с прости фокални и вторично-генерализирани тонично-клонични припадъци при нашия пациент е симптоматична, но не е характерна за синдрома на Louis-Barr и атаксия-окуломоторна апраксия тип I и II и е резултат на перинаталната увреда, причинила и детската церебрална парализа с квадрипаретичен синдром. Умствената изостаналост най-вероятно също е причинена от перинаталната асфиксия. Умствената изостаналост е нетипична за атаксия-телеангиектазия, възможен е прогресиращ интелектуален регрес в късните стадии на заболяването, описани са редки случаи с умствена изостаналост при атаксия-телеангиектазия-подобния синдром атаксия-окуломоторна апраксия тип I с мутация в APTX гена в 9p13.1 (26) и в 9p13.3. (18). Пациентът е насочен за ге-

нетично изследване, при което ще се изяснят точните генни дефекти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният от нас случай е интересен поради съчетанието на синдрома на Louis-Barr с детска церебрална парализа, симптоматична фокална епилепсия и умствена изостаналост. Телеангиектазиите на конюнктивите са интерпретирани по местоживеенето на детето като конюнктивити, за които е провеждано многократно лечение с колири, а прогресиращият церебеларен синдром и честите инфекции, говорещи за имунен дефицит са недооценявани. Диагнозата атаксия-телеангиектазия е поставена късно (на 7 год. възраст). При комбинация на прогресираща атаксия, с телеангиектазии на конюнктивите и чести инфекции говорещи за имунодефицитно състояние трябва да се обсъжда на първо място синдром на Louis-Barr.

Литература

1. **Божинова В.**, Смушения в развитието на нервната система. В: Неврология. Ив. Миланов и Ст. Янчева, ред. София, Мед. и Физк. 2007.
2. **Божинова В.** Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология. Ив. Миланов и Ст. Янчева, ред. София, Мед. и Физк. 2007.
3. **Божинова В., Чавдаров И.** Консенсус - Диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа". Българска неврология 2007; 7 (1): 48-55.
4. **Димова П., В. Божинова, Р. Варон-Мамеева.** Атаксия-телеангиектазия (Синдром на LOUIS BARR) - фамилна изява при две деца с установена FOUNDER-мутация в ATM-гена Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието. София, Парк Хотел „Витоша“ 26-28.10.2006. Резюме, с.40.
5. **Димова П., В. Божинова, Р. Варон-Мамеева.** Атаксия-телеангиектазия (Синдром на LOUIS BARR) - фамилна изява при две деца с установена FOUNDER-мутация в ATM-гена (P21 15). 10 Юбилеен конгрес по неврология с международно участие. 7-9 юни 2007, НДК, София. Българска неврология 2007,7 (3):129.
6. **Aicardi J., Barbosa C., Andermann E. et al.** Ataxia-ocular motor apraxia: a novel syndrome mimicking ataxia-teleangiectasia. Ann Neurol 1988; 24: 497-502.
7. **Barbot C., Coutinho P., Choro R et al.** Recessive ataxia with ocular motor apraxia. Arch Neurol 2001; 58: 201-205.
8. **Boder E., Sedgwick RP.** Ataxia-teleangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. Pediatrics 1958; 21:526-554.
9. **Brat P., van de Warrenburg, C., Sinke, R.J. et al.** Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2005, 64, 171-180.
10. **Gatti R.A., Boder E., Vinters H.V. et al.** Ataxia-teleangiectasia: An interdisciplinary approach to pathogenesis. Medicine 1991; 70: 99-117.
11. **Gilad S, et al.** Genotype-phenotype relationships in ataxia-teleangiectasia and variants. Am J Hum Genet 1998; 62:551-561.
12. **Gomez MR, ed.** Neurocutaneous diseases. A practical approach. Boston: Butterworths, 1987.
13. **Huson SM, Rosser EM.** The phakomatoses. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. Principles and practice of medical genetics, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996:2269-2302.
14. **Jang ER, Lee JH, Lim DS, et al.** Analysis of Ataxia-teleangiectasia mutated (ATM) and Nijmegen breakage syndrome (NBS) - regulated gene expression patterns. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130:225-234.
15. **Kastan M.** Ataxia-teleangiectasia broad implications for a rare disorder. N Engl J Med 1995;333:662-663.
16. **Lavin MF, Shiloh Y.** The genetic defect in ataxia-teleangiectasia. Annu Rev Immunol 1997;15:177-202.
17. **Le Ber I., Morelia M.C., Rivaud-Pechoux S. et al.** Cerebellar ataxia with ocular apraxia type 1: clinical and genetic studies. Brain 2003; 126: 2761-2772.
18. **Mahajnah M., Bassel-Vanagaite L., Inbar D et al.** Familial cognitive impairment with ataxia with oculomotor apraxia. J. Child Neurol. 2005; 20: 523-525.
19. **Mc Farlin DE, Strober W, Waldmann TA.** Ataxia-teleangiectasia. Medicine (Baltimore) 1972; 51:281-314
20. **Morelia M.C., Barbot C., Tachi N. et al.** The gene mutation in ataxia-ocular apraxia 1 encoded the new Hit/zn finger protein aprataxin. Nat. Genet. 2001; 29: 189-193.
21. **Morelia M.C., Barbot C., Tachi N. et al.** Homozygosity mapping of Portuguese and Japanese forms of ataxia-ocular apraxia to 9p13q and evidence for genetic heterogeneity. Am. J.Hum. Genet. 2001; 68: 501-508.
22. **Nemeth A.H., Bochukova E, Dunne E. et al.** Autosomal recessive cerebellar ataxia with oculomotor apraxia (ataxia-teleangiectasia like syndrome) is linked to chromosome 9q34. Am.J.Hum. Genet. 2000; 67: 1320-1326.
23. **Oxellus VA, Berkel AI, Hanson LA.** IgG2 deficiency in ataxia-teleangiectasia. N Engl J Med 1982; 306:515-517.
24. **Roach ES.** Diagnosis and management of neurocutaneous syndromes. Semin Neurol 1988;8:83-96.
25. **Swift M, Morrel D., Cromarite E et al.** The incidence and gene frequency of ataxia-teleangiectasia in the United State. Am J Hum Genet. 1986; 39: 573-583.
26. **Tachi N., Kozuka N., Ohya K et al.** Hereditary cerebellar ataxia with peripheral neuropathy and mental retardation. Eur. Neurol. 2000; 43: 82-87.

Педиатрия е научно-информационно списание за съвременните постижения на педиатричната наука и практика у нас и в чужбина. Цел на списанието е да осъвременява квалификацията на лекари - педиатри.

Педиатрия

ISSN 0479-7876

том XXXIII, 3/1994 г.

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ
ДР. БОБЕВ
главен редактор
З. СТАНЧЕВ
зам. главен редактор
М. КАЗАКОВА
секретар

Членове:
Е. ГЕНЕВ
В. ЛАЛОВ
И. МИТЕВ
Н. МУМДЖИЕВ
А. РАДИВЕНСКА
Е. СИМЕОНОВ
Т. СИМЕОНОВА
В. СПАСОВ
С. СТОМОНЯКОВА
Е. ХРИСТОВА

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ
А. АНАДОЛИЙСКА
А. БОЯНОВ
Б. БОЙКИНОВ
З. ГАТЕВ
И. ДАМЯНОВА
А. КАРАКАШОВ
С. КЕРТИКОВА
С. МИХОВ
Ш. НИНЬО
П. ПЕНЕВА
П. ФИЛОСОВ
А. УЗУНОВА

Графично оформление:
Желев и с-ие

адрес на редакцията:
София 1608
пл. „Димитър Несторов“ 11

банкова сметка:
Българска банка София – АД
/ка 421-100-438-4

Публикуваните в списанието фигури
са авторски оригинали

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ И ЛЕКЦИИ

Лазарова, Ц. - Нарушения в обмяната на пикочната киселина и влиянието им върху литогенезата.....5

КЛИНИЧНИ И ПРОФИЛАКТИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

Радивенска, А., Хр. Желев, Цв. Минковска, Р. Куманова, А. Боянов - Синдром на вродено късо тънко черво (СВКТЧ).....7
Цанева, В. - Епидемиология на захарния диабет в детската възраст във Варненски регион...10
Мумджиев, Хр., Н. Петрова, А. Добрева - Честота и форми на вродените аномалии в Старозагорски регион за тригодишен период.....12
Лазарова, Ц., Н. Станимирова - Честота, възрастово-полова характеристика и топография на уролитиазата в детска възраст.....16
Печева, Н., П. Петрова - Прилагане на някои допълнителни методи и средства за лечение на неонатален сепсис.....18
Печева, Н., П. Петрова - Имунпрофилактика на неонатални бактериални инфекции при новородени с ниско тегло.....20

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОБЛЕМИ НА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Бобев, Др., Г. Михайлов - Рефрактерни лимфоми в детската възраст.....22

СЛУЧАИ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Симеонов, Е., Р. Тинчева, Б. Радева, Е. Севова, Д. Захариев - Краниофронтоназална дисплазия.....24
Бобев, Др., М. Сърбинова, Ев. Колева, В. Зарчева - Случай с кокардна пурпура на Seckmayer.....27
Бобев, Др., Ис. Христозова, Д. Константинов, Ив. Щърбанов - Клинични наблюдения при два случая с медиастиналнен невробластом.....29
Божинева, В., Л. Белопитова, И. Христозова, М. Сърбинова - Случай с паравентрикуларна церебеларна дегенерация у дете с лимфом на Hodgkin.....31
Радивенска, А., Хр. Желев, Р. Куманова, Цв. Минковска, Е. Пантелеева, Е. Лазарова, А. Буева - Холелитиаз в детската възраст.....34
Кабакчиева, Р., Г. Иванов, Е. Перчинска - Два случая с хламидийна пневмония при кърмачета.....37

ЗА ПРАКТИКАТА

Христов, Хр., М. Михова, Ив. Мариновски, Г. Трифонов - Диагностични и диференциално-диагностични проблеми при острия хирургичен корем в детската възраст.....39

ПИСМО ДО РЕДАКЦИЯТА.....43

интум и нерядко е добре капсулирана. При медиастинални форми прогнозата е значително по-добра — 70-80 % от децата са с дълготрайна преживяемост, докато при медиастинално разположените тумори, само около 30 % се считат за благоприятно [3, 4, 5, 7, 9]. От всички известни доброкачествени новообразувания у човека, най-често при невробластома незрелият хистологичен вариант може да съзрее до зрял доброкачествен вариант — от невробластом в ганглионевром. Този „феномен на съзряване“ среща се в 1-2 % от общата група невробластоми и до 10 % у децата под 1 годишна възраст, е описан за първи път от Н.А. Cushing и S.R. Wolbach в 1927 година [6, 8]. У нас първи съобщават за пациент с медиастинален невробластом и прояви на морфологична и биологична диференциация Н. Дончева и Р. Райчев през 1972 година [1] и случаят е аналогичен на описания от нас (кл. случай . 1). Диференциалната диагноза при подобни състояния се прави основно с онкологични (неоплазии в предния медиастиnum, малигнени лимфоми,

малигнени тератоми) и бенигнени заболявания (кисти, увеличени трахео-бронхиални лимфни възли от друго основно заболяване). В детската възраст много рядко се срещат вътрешни тумори с първичен белодробен произход и в подобни случаи се касае обикновено за белодробен ембрион (бластема пулмонум), чиито хистологична картина наподобява тумора на Wilms. Като най-вероятни се приемат медиастинални тумори, малигнени лимфоми, невробластом, белодробни метастази при тумори с друга, извънбелодробна локализация [4, 10].

Прогнозата при съобщените от нас два случая се очаква да бъде благоприятна.

КНИГОПИС

1. Дончева, Н., Р. Райчев. *Онкология*, 9, 1972, 3, 144-146.
2. Дончева, Н., Ив. Иванчев, Ис. Христозова, Ас. Димитров. *Педиатрия*, (С), 21, 1982, 3, 288-292.
3. Христозова, Ис., Ц. Русева, Др. Бобев, Ад. Димитров, Н. Дончева. *Онкология*, 25, 1988, 1, 8-12.
4. Христозова, Ис. Невробластом. В „Злокачествени тумори в детската възраст“, под ред. Ив. Иванчев. Мед. и физк., 1989, 107-120.
5. Cushing, H.A. and S.R. Wolbach. *Am. J. Pathol.*, 1927, 3, 203-216.
6. Brodeur, G.M. Neuroblastoma and other Neuroectodermal Tumors. In: *Clinical Pediatric oncology*. Ed. by D.J. Fernbach and T.J. Vietti. 4th ed., Mosby Year Book, 1991, 437-464.
7. Filler, K.M. et al. *J. Pediatr. Surg.*, 7, 136, 1972.
8. Kaybaund, U., J.L. Bernard. *Arch. Franc. Pediatr.*, 1979, 36, 8, 837-852.
9. Voute, P.A. Neuroblastoma. In: *Clinical Pediatric oncology*. Ed. by D.J. Fernbach and T.J. Vietti. S.V. Mosby Co. St. Louis, 1984.
10. Voute, P.A., I. de Krager and J.M. Burgers. In: *Cancer in children*. Ed. by P.A. Voute, A. Barrett, U. Bloom, J. Lemerle, M.K. Nedhardt. Springer Verlag, 1986, 238-251.



Фиг. 4. Рентгенография на бил дроб след радикална операция — следоперативна релаксация на левия диафрагмален купол.

Случай с паранеопластична церебеларна дегенерация у дете с лимфом на Hodgkin

В. Божинова, А. Белопитова, И. Христозова*, М. Сърбинова*

Клиника по детска неврология, Катедра по неврология — ВМИ, София
 *Клиника по детска онкохематология, Катедра по детски болести, ВМИ — София

Ключови думи: паранеопластична церебеларна дегенерация, Ходжкинов лимфом

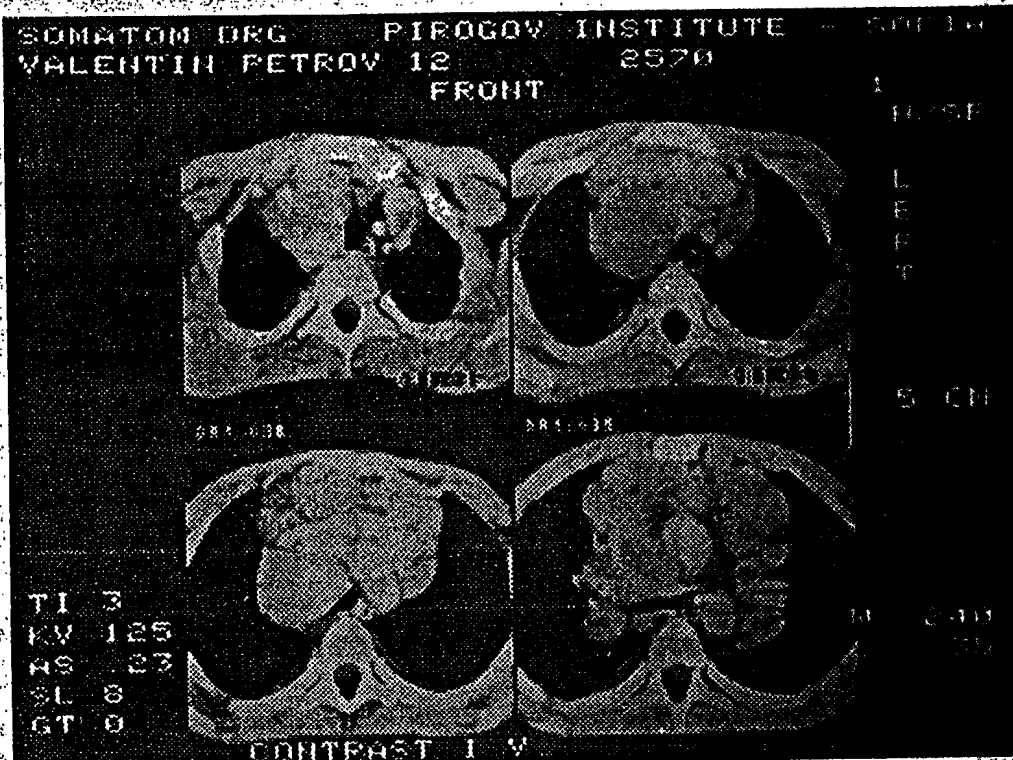
Паранеопластичната церебеларна дегенерация (ПЦД) е клиничен синдром, при който малкомозъчната дисфункция се явява при изяснен или неизяснен туморен процес в организма, без директно засягане на нервната система от неоплазмата. Типичното развитие е подостро с прогресираща церебеларна симптоматика, причинено от загуба на клетки на Пуркиние, а понякога и с наличие на възпалителни инфилтрати в малкомозъчната кора и менинзите [3, 8]. В ли-

тературата има описани около 200 случая с паранеопластична церебеларна дегенерация, главно при белодробни и овариални карциноми, като в част от случаите прогресиращият малкомозъчен синдром предшества диагностичирането на неоплазмата [7]. В последно време в патогенезата на ПЦД се установява ролята на аутоимунни механизми чрез изолиране на антитела срещу клетките на Пуркиние от серум и гръбначномозъчен ликвор [1, 2, 12].

Между причините за ПЦД Ходжкиновият лимфом трето място след най-честите срещаните с ендокринни и овариални тумори [6, 7]. Първото анатомично описание на ПЦД при Ходжкинов лимфом е на N. Malamud [10], а до сега има съобщения за общо 39 случая [9], 60 % от които са мъже, най-младите пациенти са на 20 години и липсват случаи в детската възраст, където поначало Ходжкиновият лимфом е рядък (0,6/100 000 деца). ПЦД се наблюдава още в началните стадии на Ходжкиновия лимфом. В I стадий са 36 % от случаите с ПЦД [2, 4, 5, 7, 14, 15], във II стадий — 32 % [2, 13], а по около 15 % са във III и IV стадий [2, 3, 9, 16, 18, 19]. Наличие на аутоимунни механизми в патогенезата на ПЦД при Ходжкинов лимфом за първи път са доказани от J. Trotter и съавт. (1976) [15], който чрез индиректна имунофлуоресценция установява ниски титри на антитела срещу клетките на Пуркиние в серум. Изолираните имуноглобулини от серум и ливкор на пациенти с ПЦД и Ходжкинов лимфом реагират при имунохистохимични реакции и Western blot анализ директно с клетките на Пуркиние [5, 6, 14, 15]. Причина за тази реакция е наличието на подобни антигени в клетките на Пуркиние и Т-лимфоцитите [11, 17]. Имуноглобулини, реагиращи срещу клетките на Пуркиние са изолирани, засега само при 39 % от пациентите с ПЦД и Ходжкинов лимфом [5, 6, 14, 15].

В настоящото съобщение се описва за първи път случай на дете с паранеопластична церебеларна дегенерация при Ходжкинов лимфом.

В.Г.П., 12 г. (и.з. 74/1991, и.з. 38/1993 от Детска неврологична клиника и и.з. 9341/1990 и и.з. 14976/1991 от Детска онкохематологична клиника) е момче с нормално преморбидно развитие до 12-годишна възраст, когато при участие в бой получил мозъчно сътресение и бил около 5 минути в безсъзнание. През следващите дни не се чувствувал добре и след 10 дни започнал да залита при ходене във всички посоки. По този повод бил изследван соматично и неврологично. На направената рентгенография на белите дробове били установени масивни паракардиални засенчвания и поради съмнение за медиастинал тумор бил насочен към клиниката по Детска онкохематология, където се поставя диагнозата ХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ II А СТАДИЙ. Соматично се установява генерализирана лимфоаденопатия с големина до грахово зърно, черен дроб на 3 см под ребрената дъга, синдром на горната празна вена. Рентгенографията на белите дробове и последващата КАТ на гръдния кош установяват медиастинална туморна формация, заангажираща преден и среден медиастиnum (фиг. 1). Трансторакална аспирационна биопсия двукратно — в оскъдния материал се установяват единични Ходжкинови клетки. Липсват белези за биологична активност поради нормални стойности на серумно желязо, мед и фибриноген. При костномозъчна и лумбална пункция не се разкриват белези за ангажиране на



Фиг. 1. КАТ на гръдния кош. Медиастинална туморна формация, заангажираща преден и среден медиастиnum.

костния мозък и ливоропроводящите пътища от неопластичен процес. Проведено е перкутанно лечение в областта на медиастиnuma (до 35 Грей) и химиотерапия в 6 курса по схема МОРР (карилизин, онковин, прокарбазин, преднизон) — АВВС (адриомидин, блеомицин, винбластин, циклофосфамид) в продължение на 1 г., като още след третия курс е постигната ремисия.

Неврологично се установява тежък палео- и неocereбеларен синдром с изразена локомоторна атакия, невъзможна самостоятелна походка поради залитане във всички посоки, двустранно дизметрия и интенционен тремор, мускулна хипотония, двустранен хоризонтален нистагъм. При КАТ на мозъка, осъществен в началото на болничния престой, се установява малкомозъчна атрофия, заангажирана малкомозъчната хемисфера и вермиса, поради което IV трикул е разширен. След 6-7 месечно прогресивно развитие на церебеларния синдром, при постигане на ремисия при Ходжкиновия лимфом, се отбелязва стабилизиране и известно обратно развитие на тежката малкомозъчна симптоматика. Походката с атактичен характер отава възможна самостоятелно, неocereбеларният синдром се подобрява. След 1 г. от установяването на Ходжкиновия лимфом във връзка с фебрилитет, рентгенографски данни за засенчване на цялата дясна белодробна половина и съмнение за рецидив на лимфома е осъществена белодробна биопсия, доказва се продуктивен туберкулозен процес и се диагностицира инфилтративно-пневмонична туберкулоза на белите дробове във фаза на разсейване и разпад 1 К/О, БК +. Проведено е съответно туберкулостатично лечение в клиника по аспиративна със стрептомицин, римицид, етамбутол.

Контролните неврологични изследвания 3 г. след началото на заболяването демонстрират подобрене на палео- и неocereбеларния синдром, с по-изразена палеocereбеларна компонента с лекоатактична походка със залитане във всички посоки, церебеларна дисинергия. Неocereбеларният

Синдром се изразява с дискретен интенционен тремор при крайно положение, адиадохкинезия; горът е леко скандиран, има дребен хоризонтален нистагъм. Отоневрологична консултация — добре очертан централен отоневрологичен синдром със засягане на връзката между вертебралните и стволни центрове. КАТ на мозък: малкомозъчна атрофия с разширение на IV вентрикул поради атрофия на vermis cerebelli (фиг. 2). Ликворно изследване: протеин 0,38 g/l, левкоцити $1.10^6/l$, еритроцити $10.10^6/l$, нормална ликворна електрофореза. Имунологично изследване — добра клетъчна имунна реактивност на Т-лимфоцитите, измерена чрез метода за оценка на фагоцитозата. Транскраниална доплерова сонография — лека асиметрия в скоростта на мозъчния кръвен ток във вертебралните артерии в границите на физиологичната.

Обсъждане

Описаното наблюдение на дете с типично развитие на прогресираща церебеларна дисфункция при КАТ данни за малкомозъчна атрофия при Ходжкинов лимфом представлява първото описание на паранеопластична церебеларна дегенерация в детската възраст изобщо, включително и при Ходжкинов лимфом.

Наличието на прогресиращ церебеларен синдром, развил се на фона на Ходжкинов лимфом и претърпял известно обратно развитие след достигане на ремисия на Ходжкиновия лимфом в резултат на цитостатично, кортикостероидно и лъчение, при КАТ данни за глобална малкомозъчна атрофия, позволяват обсъждането на паранеопластична церебеларна дегенерация с автоимунна генеза. Малко вероятно е наличието на вродена малкомозъчна атрофия, извила се едва на 12-годишна възраст. Известното обратно развитие на симптоматиката при ремисията на хематологичното заболяване не е типично за известните дегенеративни, най-често фамилни малкомозъчни дегенерации. Липсват ликворни промени и белези за многоогнично засягане на нервната система, типични за демиелинизиращите процеси от типа на множествената склероза, а КАТ находката е съвсем нетипична. В 38 % от описаните случаи с ПЦД при Ходжкинов лимфом началото на церебеларната дисфункция е относително внезапно, а в 62 % — подостро [6]. При нашия случай началната локомоторна атаксия се развива остро, може би провокирана от прибавилото се мозъчно сътресение, но по същото време Ходжкиновият лимфом е бил вече във II A стадий и е късно диагностициран поради социалната занемареност на пациента. ПЦД е наблюдавана именно главно при I и II стадий на Ходжкиновия лимфом [2, 4, 5, 7, 13, 14]. Нашето наблюдение също би могло да бъде причислено към остро настъпилата ПЦД в началните стадии на Ходжкиновия лимфом. Прибавената туберкулоза на белите дробове се е развила от типа на опортюнистичните инфекции като израз на имунна недостатъчност, типична за пациентите с Ходжкинов лимфом.



Фиг. 2. КАТ на мозъка. Малкомозъчна атрофия, засягаща малкомозъчните хемисфери и Вермиса с разширение на IV Вентрикул.

3. Brain, W.R., M.Wilkinson. *Brain*, 88, 1965, 465-478.
4. Brazis, P.W., J.Biller, M.Fine et al. *Arch. Neurol.*, 38, 1981, 253-256.
5. Greenlee, J.E., H.R. Brashear, R.M.Herndon. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 47, 1988, 561-571.
6. Hammack, J.E., H.Kotanides, M.K.Rosenblum, J.B.Posner. *Neurology*, 42, 1992, 1938-1942.
7. Hammack, J.E., J.B.Posner. Paraneoplastic cerebellar degeneration. In: *Cerebellar degenerations — clinical neurobiology*. Ed. A. Plaitakis, Boston, Kluwer academic, 1992.
8. Henson, R.A., A.Urlich eds. *Cancer and nervous system: the neurological manifestations of systemic disease*, Oxford, UK, Blackwell Scientific, 1982, 346-367.
9. Horwich, L., P.H.Buxton, G.M.Ryan. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 29, 1966, 45-51.
10. Malamud, N. *Atlas of neuropathology*, Berkely, CA, University of California Press, 1957, 118.
11. Meyer, M.A. *Ann. Neurol.*, 16, 1984, 369.
12. Peterson, M.K.Rosenblum, H.Kotanides, J.B.Posner. *Neurology*, 42, 1992, 1931-1937.
13. Saprà, A., D.Armentrout, D.Marglieh et al. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 22, 1981, 511.
14. Stefansson, K., J.Pintel, R.L.Wollman, K.H.Levin et al. *Neurology*, 31, 1981, (4, 12) 126.
15. Trotter, J.L., B.A.Hendin, K.Osterland. *Arch. Neurol.*, 33, 1976, 660-661.
16. Tsapatsals, N., S.L.Wagner, D.Steinberg. *Arch. Intern. Med.* 139, 1979, 829-830.
17. Tsukamoto, T., O.Yoshine, K.Tada, Y.Iwasan. *Arch. Neurol.*, 44, 1987, 833-837.
18. Victor, M., J.A.Firendell. The nutritional and metabolic diseases of the cerebellum: clinical and pathologic aspects. In: *The cerebellum in health and disease*. Fields, W., W.D.Willis eds. St. Louis MO, WH Green, 1970, Ch 16.
19. Wessel, K., H.C.Dinner, G.Schroth, J.Diehgans. *J. Neurol.* 235, 1987, 122-124.

КНИГОПИС

Posner, N.E., M.K.Rosenblum, F.Graus et al. *Neurology*, 38, 1989, 1391-1398.

Posner, N.E., M.K.Rosenblum, J.B.Posner. *Ann. Neurol.*, 24, 1988, 559-567.

New mutations in the *ATM* gene and clinical data of 25 AT patients

Ilja Demuth · Véronique Dutrannoy · Wilson Marques Jr · Heidemarie Neitzel · Detlev Schindler · Petja S. Dimova · Krystyna H. Chrzanowska · Veneta Bojinova · Hanna Gregorek · Luitgard M. Graul-Neumann · Arpad von Moers · Ilka Schulze · Marion Nicke · Elcin Bora · Tufan Cankaya · Éva Oláh · Csongor Kiss · Beáta Bessenyei · Katalin Szakszon · Ursula Gruber-Sedlmayr · Peter Michael Kroisel · Sigrun Sodia · Timm O. Goecke · Thilo Dörk · Martin Digweed · Karl Sperling · Joaquim de Sá · Charles Marques Lourenco · Raymonda Varon

Received: 21 June 2011 / Accepted: 19 September 2011 / Published online: 2 October 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract Ataxia telangiectasia (AT) is an autosomal recessive disorder characterized by cerebellar degeneration, immunodeficiency, oculocutaneous telangiectasias, chromosomal instability, radiosensitivity, and cancer predisposition. The gene mutated in the patients, *ATM*, encodes a member of the

phosphatidylinositol 3-kinase family proteins. The *ATM* protein has a key role in the cellular response to DNA damage. Truncating and splice site mutations in *ATM* have been found in most patients with the classical AT phenotype. Here we report of our extensive *ATM* mutation screening on

Ilja Demuth and Véronique Dutrannoy contributed equally to this work.

I. Demuth (✉) · V. Dutrannoy · H. Neitzel · L. M. Graul-Neumann · M. Digweed · K. Sperling · R. Varon
Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité—
Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum,
Augustenburger Platz 1,
13353 Berlin, Germany
e-mail: ilja.demuth@charite.de

I. Demuth
The Berlin Aging Study II; Research Group on Geriatrics,
Charité—Universitätsmedizin Berlin,
Berlin, Germany

W. Marques Jr · C. M. Lourenco
Medical Genetics Division, Neurogenetics Clinics,
University of São Paulo,
São Paulo, Brazil

D. Schindler
Department of Human Genetics, University of Würzburg,
Biozentrum am Hubland,
97074 Würzburg, Germany

P. S. Dimova · V. Bojinova
Clinic of Child Neurology, St. Naum University Hospital of
Neurology and Psychiatry,
1, Dr. Lyuben Roussev Street,
1113 Sofia, Bulgaria

K. H. Chrzanowska
Department of Medical Genetics,
The Children's Memorial Health Institute,
Al. Dzieci Polskich 20,
04-730 Warsaw, Poland

H. Gregorek
Department of Microbiology and Immunology,
The Children's Memorial Health Institute,
Warsaw, Poland

A. von Moers
DRK Kliniken Berlin Westend, Children's Hospital,
Berlin, Germany

I. Schulze
Centrum für Chronische Immunodefizienz;
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Freiburg,
Mathildenstrasse 1,
79106 Freiburg, Germany

M. Nicke · T. Dörk
Department of Obstetrics and Gynaecology,
Hannover Medical School,
Carl-Neuberg-St. 1,
30625 Hannover, Germany

25 AT patients from 19 families of different ethnic origin. Previously unknown mutations were identified in six patients including a new homozygous missense mutation, c.8110T>C (p.Cys2704Arg), in a severely affected patient. Comprehensive clinical data are presented for all patients described here along with data on ATM function generated by analysis of cell lines established from a subset of the patients.

Keywords Ataxia telangiectasia · ATM · Mutation screening

Introduction

Ataxia telangiectasia (AT) is a rare autosomal recessive disorder characterized by progressive cerebellar degeneration. The resulting neurological symptoms include truncal and limb ataxia, choreoathetosis, and oculomotoric apraxia. Other features of the disease are oculocutaneous telangiectasias, immunodeficiency, elevated alpha-fetoprotein levels, chromosomal instability, radiosensitivity, and a strong predisposition to cancer [1–3]. The gene mutated in the patients, *ATM*, encodes a member of the phosphatidylinositol 3-kinase family proteins [4]. Monomerization and autophosphorylation of the ATM protein at serine 1981 are early events in the cellular response to ionizing radiation (IR) [5, 6]. Once activated, ATM phosphorylates a variety of downstream transducer and effector molecules involved in regulating cell cycle checkpoints, DNA repair, and/or

apoptosis [7], e.g., H2A.X, nibrin, p53, SMC1, CHK2, 53BP1, and FANCD2 (reviewed in [8, 9]). Patient cells show hypersensitivity to IR and other DNA double-strand break-inducing agents manifesting as a decreased survival, an increased rate of chromosomal aberrations, and a disturbed cell cycle checkpoint response to IR. The *ATM* gene consists of 66 exons spanning a genomic region of 146 kb [10]. The majority of the ~450 evenly distributed *ATM* mutations reported in the Leiden Open Variation Database [11] are protein truncating and are considered to be null mutations [12, 13]. While null mutations are typically associated with the classical, severe AT phenotype, milder mutations, e.g. missense mutations, have been found in rare patients with a less severe disease course.

Materials and methods

Mutation and haplotype analysis

DNA was isolated from peripheral blood according to standard procedures and lymphoblastoid cell lines (LCLs) were established as previously described [14]. Informed consent was obtained from the parents of all children analyzed in this study. All 62 coding exons and flanking exon/intron boundaries of the *ATM* gene were screened for germline mutations by means of PCR amplification and direct sequencing using the Big Dye sequencing kit. All samples were run on the ABI PRISM 3730 analyzer (Applied Biosystems, Foster City). RT-PCR was performed according to standard procedures.

Haplotype analysis in three patients carrying the c.8147T>C mutation and their families was carried out by analyzing four highly polymorphic microsatellite markers located in the vicinity of the *ATM* gene, namely D11S2179, D11S1343, D11S1294, and DS1818. The amplified products were sized on ABI3730 and haplotypes constructed (data not shown).

Western blot analysis

Protein extracts were isolated from LCLs as described before [15] and were electrophoresed using the NuPage system (Invitrogen) in 3–8% Tris–acetate gradient gels. Following electrophoresis, proteins were transferred to Invitrolon PVDF membranes (Invitrogen). Membranes were incubated with primary antibodies, anti-ATM (ab78, Abcam) and anti-RAD50 (ab89, Abcam). Primary antibodies were detected with horseradish peroxidase-conjugated goat anti-mouse IgG antibodies (BD Pharmingen, San Diego, CA).

For examination of phosphorylation of p53 in response to IR, cells were irradiated with 3 Gy 15 min before extraction of proteins and immunoblotting as described above. For examination of phosphorylation of p53 after

E. Bora · T. Cankaya
Department of Medical Genetics, Dokuz Eylul University,
35330 Izmir, Turkey

É. Oláh · C. Kiss · B. Bessenyei · K. Szakszon
Medical and Health Science Center, Institute of Paediatrics,
University of Debrecen,
4012 DebrecenNagyerdei krt. 98,
Hungary

U. Gruber-Sedlmayr
Children's Hospital of the University of Graz,
Auenbruggerplatz 30,
A 8036 Graz, Austria

P. M. Kroisel · S. Sodia
Institute of Human Genetics, Medical University of Graz,
Harrachg. 21/8,
8010 Graz, Austria

T. O. Goecke
Institute of Human Genetics, Heinrich Heine University,
Moorenstrasse 5,
40225 Düsseldorf, Germany

J. de Sá
Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico de Coimbra,
Av. Bissaya Barreto,
3000-076 Coimbra, Portugal

bleomycin treatment, cells were incubated for 90 min at 37°C with 0, 10, and 30 µg/ml bleomycin before extraction of proteins and immunoblotting as described above. Proteins were detected with the primary antibodies: anti-p53 serine 15 (Cell Signaling), anti-p53 (Santa Cruz Biotechnology), and anti-actin (Abcam).

Cell cycle analysis

Cell cycle analysis was performed using 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU)–Hoechst 33258 flow cytometry [16–18]. The principle of the BrdU–Hoechst assay is based on the incorporation of the halogenated base analog during DNA replication. The technique makes use of the fact that BrdU-substituted chromatin quenches the fluorescence of the Hoechst 33258 dye. The method differentiates not only between cycling and noncycling cells in a given culture but also allows to discriminate the distribution of the cycling cells in as many as four consecutive cycles. Cells with replication fork-stalling types of DNA damage become delayed in the G2 phase of the cell cycle [19]. Damage was introduced by exposure of LCLs to high-energy X-ray photons provided by a linear accelerator with dosimetry at culture time 0. Immediately thereafter, BrdU was added to the growth media at a concentration of 10⁻⁴ M. Irradiated and nonirradiated AT and control cultures were harvested after 48 h. The cells were stained with 1.2 µg/ml Hoechst for 15 min and subsequently with 1.5 µg/ml propidium iodide (PI) for another 15 min at 4°C in the dark. Bivariate flow histograms were recorded on an analytical, triple laser-equipped flow cytometer (LSRII, Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) using UV excitation of the Hoechst dye and 488-nm excitation of PI. The resulting cell cycle distributions reflecting cellular DNA content and cell cycle progression were quantified using the MPLUS AV software package (Phoenix Flow Systems, San Diego, CA). A correction for cells having divided once, twice, or more times was introduced to truly

reflect the fate of the cells initially placed in culture independent of their proliferative capacity.

Results and discussion

Mutation analysis

The majority of the mutations presented in this report are expected to result in protein truncation (≈80%). Eight mutations are small deletions or insertions of 1–5 bp and one mutation is a larger deletion of 3,450 bp leading to a frame shift and premature termination of translation. Two mutations affect the invariable intronic bases for mRNA splice sites and four mutations are predicted to result in amino acid substitutions. Table 1 summarizes the new *ATM* mutations identified. The full list of mutations found in the 19 AT families is presented in Table 2. Among the 21 different mutations detected, 6 have not been previously described. The relative locations of the new mutations in the *ATM* gene are depicted in Fig. 1a. We found a previously described nonsense mutation, c.362T>A (p.Leu362X), together with a new change, c.4110-9C>G, as the potential second disease-causing mutation in a Russian patient. Further analysis of the latter alteration revealed that it activates a cryptic splice site resulting in an mRNA containing eight additional bases leading to a frame shift and thus confirming the transversion c.4110C>G as a pathogenic mutation. A further new splice site mutation, c.3285-2A>G, was found in patient 14587 in combination with a known protein truncating mutation on the other allele. Analysis of patient derived mRNA by cDNA sequencing confirmed the pathogenic character of c.3285-2A>G, which results in an insertion of one nucleotide and a frame shift as the consequence (p.Leu1096IlefsX26). This alteration was not detected in 294 alleles from unaffected controls. We found a not previously described deletion of

Table 1 New mutations in the *ATM* gene detected in AT patients

Patient code	Mutation	Predicted effect	Exon	State	Ethnic/geographic origin
14587	c.3285-2A>G	p.Leu1096IlefsX26 (RNA: insertion of 1 bp at splice site)	25	HET	Hungarian
10-0063	c.5260_5264delAAGAT	p.Lys1754AspfsX13	43	HET	Turkish
14590	c.8110T>C	p.Cys2704Arg	57	HOM	Portuguese
14189	c.6575C>G	p.Ser2192X	48	HOM	Portuguese
14575	c.4110-9C>G	p.Asp1371LeufsX18 (RNA: insertion of 8 bp at splicesite)	30	HET	Russian
97P0625	c. 3387_3390del AGGA	p.Gly1130X	25	HET	German

HOM homozygous mutation, *HET* compound heterozygous mutation

Table 2 Mutations in the *ATM* gene detected in AT patients

Patient code	Mutation	Predicted effect	Exon	State	Ethnic/geographic origin	Consanguinity	References
15227	c.3994-1413del3450	p.Ile1332AlafsX11 (Δ Ex29-Ex31)	29	HET	Portuguese	–	[28]
	c.7913G>A	p.W2638X	55	HET	Portuguese	–	[29]
14189	c.6575C>G	p.Ser2192X	48	HOM	Portuguese	+	This study
10-0375 ^a	c.3994-1413del3450	p.Ile1332AlafsX11 (Δ Ex29-Ex31)	29	HOM	Portuguese	+	[28]
14768	c.640delT	p.Ser214ProfsX16	8	HOM	Portuguese	–	[30]
14687	c.3994-1413del3450	p.Ile1332AlafsX11 (Δ Ex29-Ex31)	29	HOM	Portuguese	+	[28]
14686	c.3994-1413del3450	p.Ile1332AlafsX11 (Δ Ex29-Ex31)	29	HOM	Portuguese	+	[28]
14590	c.8110T>C	p.Cys2704Arg	57	HOM	Portuguese	–	This study
14767	c.8264_8268delATAAG	p.Tyr2755CysfsX12	58	HET	Portuguese	–	[13]
	c.9080dupA	p.Ser3027LysfsX36	65	HET	Portuguese	–	[31]
15106	c.7913G>A	p.W2638X	55	HOM	African–Brazilian	+	[29]
13947	c.7789-3T>G	p.Asp2597LysfsX3 (Δ Ex55)	55	HET	Portuguese–Japanese	–	[32]
	c.7989_7991delTGT	p.Val2664del	56	HET	Portuguese–Japanese	–	[20]
10504	c.7517-7520delGAGA	p.Arg2506ThrfsX3	53	HET	Polish	–	[33]
	c.8147T>C	p.Val2716Ala	57	HET	Polish	–	[27]
10505	c.7517-7520delGAGA	p.Arg2506ThrfsX3	53	HET	Polish	–	[33]
	c.8147T>C	p.Val2716Ala	57	HET	Polish	–	[27]
14575	c.362T>A	p.Leu121X	7	HET	Russian	–	[34]
	c.4110-9C>G	p.Asp1371LeufsX18 (RNA: Insertion of 8 bp at splice site)	30	HET	Russian	–	This study
97P0625	c.3387_3390del AGGA	p.Gly1130X	25	HET	German	–	This study
	c.8147T>C	p.Val2716Ala	57	HET	German	–	[27]
14587	c.1563_1564delAG	p.Glu522IlefsX43	12	HET	Hungarian	–	[35]
	c.3285-2A>G	p.Leu1096IlefsX26 (RNA: Insertion of 1 bp at splice site)	25	HET	Hungarian	–	This study
14587X	c.1563_1564delAG	p.Glu522IlefsX43	12	HET	Hungarian	–	[35]
	c.3285-2A>G	p.Leu1096IlefsX26 (RNA: Insertion of 1 bp at splice site)	25	HET	Hungarian	–	This study
10-1011	c.3802delG	p.Val1268X	28	HET	Hungarian	–	[36]
	c.8851-2189del16667	p.Val2951X	63	HET	Hungarian	–	[35]
10-1010	c.3802delG	p.Val1268X	28	HET	Hungarian	–	[36]
	c.8851-2189del16667	p.Val2951X	63	HET	Hungarian	–	[35]
13461	c.3576G>A	p.Ser1135_Lys1192del58 (Δ Ex26)/p.Ser1135IlefsX4 (Δ Ex26-Ex27)	26	HOM	Bulgarian	–	[37]
13462	c.3576G>A	p.Ser1135_Lys1192del58 (Δ Ex26)/p.Ser1135IlefsX4 (Δ Ex26-Ex27)	26	HOM	Bulgarian	–	[37]
10-0063	c.5260_5264delAAGAT	p.Lys1754AspfsX13	37	HET	Turkish	+	This study
	c.6047A>G	p.Asp2016Gly	43	HET	Turkish	+	[20, 38]
14897	c.3576G>A	p.Ser1135_Lys1192del58 (Δ Ex26)	26	HOM	Turkish	+	[37]
14897S	c.3576G>A	p.Ser1135_Lys1192del58 (Δ Ex26)	26	HOM	Turkish	+	[37]
11123U	c.3161C>G	p.Pro1054Arg	24	HOM	Turkish	+	[39, 40]
14281	c.7517_7520delGAGA	p.Arg2506ThrfsX3	53	HOM	Pakistani	+	[33]

HOM homozygous mutation, *HET* compound heterozygous mutation

^a Cousin of 14687 and 14686

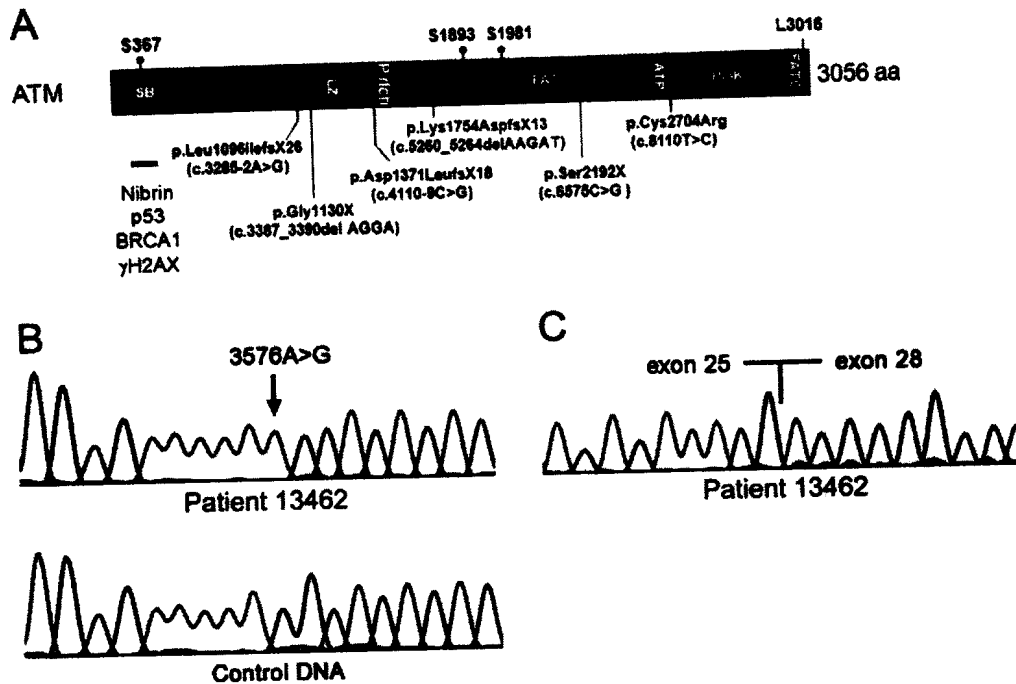


Fig. 1 *ATM* mutation analysis by direct sequencing. **a** Schematic presentation of the *ATM* protein with the relative location of functionally important domains, the locations of serine residues representing phosphorylation sites and the new mutations reported here (*SB* substrate binding, *LZ* leucine zipper, *P rich* proline rich, *ATP* ATP binding site; the relative location of *ATM* interaction with several other proteins is indicated by the *black line*). **b** A segment of genomic sequence from the boundary of exon 26 and intron 27 in patient 13461 and the corresponding segment of a control DNA is shown. The

homozygous splice site mutation, 3576A>G, affecting the last nucleotide of exon 26, is indicated. **c** The splice site mutation found in the siblings 13461 and 13462, 3576A>G, resulted in exclusion of two exons, 26 and 27, from the mRNA, which has not been reported before. The latter consequence is illustrated here by the segment of cDNA sequence derived from patient 13461 with the sequence of exon 25 spliced directly to exon 28

5 bp in exon 57 of the *ATM* gene, c.5260_5264delAAGAT, in a Turkish patient which can be predicted to lead to a frame shift and premature termination of protein translation (p.Lys1754AspfsX13). This mutation was accompanied by a missense mutation, c.6047A>G (p.Asp2016Gly), which was previously shown to be pathogenic due to a dramatically reduced *ATM* protein level in a patient homozygous for this mutation and with a protracted disease course [20]. We identified a new homozygous base change, c.6575C>G, in the Portuguese patient 14189, which can be predicted to result in protein truncation (p.Ser2192X).

Mutation screening in a German patient, 97P0625, revealed compound heterozygosity for the previously described c.8147T>C (p.Val2716Ala) mutation also detected in patients 10504 and 10505 and for a new mutation, c.3387_3390delAGGA, in exon 25. The latter sequence alteration is predicted to result in a premature termination of translation. The resulting protein fragment would be shorter than those formed as a consequence of other truncating *ATM* mutations, and thus this sequence alteration can be considered a null mutation. Interestingly, we were able to locate the c.8147T>C mutation on the same haplotype in both

families of 10504/10505 and 97P0625, suggesting that they might have common ancestry (data not shown). Finally, we identified a new homozygous sequence alteration, c.8110T>C, in a Portuguese patient which is expected to result in substitution of the cysteine to arginine at position 2704 of the *ATM* protein (p.Cys2704Arg) and thereby possibly affecting the functionally important PI3-kinase domain (Fig. 1a). The base change, c.8110T>C, was not found in 372 chromosomes from unaffected controls and affects an amino acid conserved in the sequence of the mouse and other species and is predicted to severely affect protein function or structure (PolyPhen). These data strongly suggest that the identified base change is a disease-causing missense mutation responsible for the classical AT phenotype observed in patient 14590.

ATM sequence analysis revealed that the two brothers, 13461 and 13462, carry a previously described mutation in exon 26, c.3576G>A, on both alleles (Fig. 1b). This splice site mutation is reported to result in an in-frame exclusion of exon 26 from the mRNA, and we could confirm this by direct sequencing of RT-PCR products generated using primers located in

Table 3 Clinical data on AT patients

Patient code	Age (years)	Sex	Telangiectasia	Age of onset of ataxia (months)	Choreoathetosis	Ocular apraxia	Recurrent infections	Immunodeficiency	Increased alpha-fetoprotein	Malignancy
15227	6	F	+	24	-	+	+	+	+	-
14189	6	F	+	18	-	-	+	+	+	-
10-0375 ^a	10	M	+	24	-	-	+	+	+	+
14768	28	M	+	48	-	-	+	+	+	-
Γ14687	7	F	+	24	-	-	+	+	+	-
L14686	13	F	+	18–24	-	-	+	+	+	-
14590	18	M	+	22	+	-	+	+	-	-
14767	18	M	+	84	+	-	+	+	+	-
15106	9	M	+	18	+	-	+	+	+	-
13947	7	M	-	15	+	+	+	+	+	-
Γ10504	17	M	-	24 ^b	-	+	-	-	Not examined	+
L10505	Died at age 7	F	-	24 ^b	-	-	-	-	+	-
14575	4.75	M	-	9	-	+	+	+	-	-
97P0625	16	M	-	24 ^b	-	-	-	+	+	-
Γ14587	13	M	+	18	+	-	-	+	+	+
L14587X	Died at age 6	F	+	60	+	-	-	Not examined	Not examined	-
ΓTL	13	M	+	11	+	+	-	Not examined	Not examined	-
L1Zs	18	M	+	18	+	+	+	-	+	-
Γ13461	14	M	+	18	+	+	-	-	+	-
L13462	12	M	+	48	+	+	+	+	+	-
10-0063	7	F	+	18	+	+	+	+	+	-
Γ14897	9	F	+	24	+	-	+	+	Not examined	-
L14897S	2	F	+	No ataxia	+	-	-	Not examined	Not examined	+
11123U	Died at age 21	F	+	24–36	+	-	+	+	+	-
14281	6	M	+	20	+	+	+	+	+	-

Affected siblings are bracketed

^aCousin of 14687 and 14686^bMild, disappeared completely at the age of 5–6 years

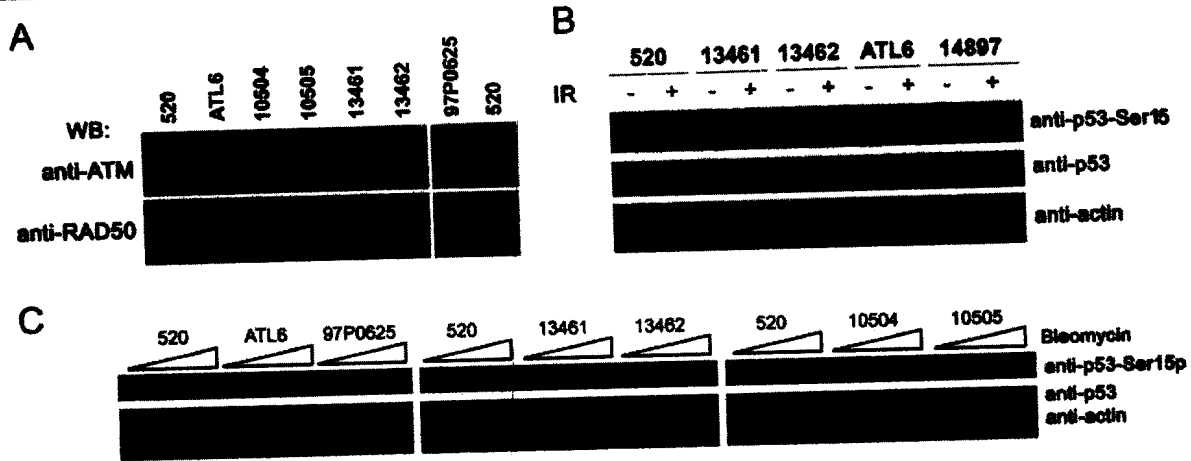


Fig. 2 Analysis of ATM expression and kinase activity. **a** The western blot shows the expression levels of ATM in lysates of LCLs from the patients and controls analyzed. 520 LCLs from a control subject, *ATL6* LCLs from an AT patient carrying a homozygous null mutation (c.103C>T; p.Arg35X). Mutations of the cell lines from AT patients analyzed here: 10504/10505, c.7517-7520delGAGA/c.8147T>C (p.Arg2506ThrfsX3/p.Val2716Ala); 13461/13462; c.3576G>A (p.Ser1135_Lys1192del58 (Δ Ex26)/p.Ser1135IlefsX4 (Δ Ex26-Ex27)); 97P0625, c. 3387_3390del AGGA/c.8147T>C (p.Gly1130X/p.Val2716Ala). The same blot was reprobbed with an antibody towards RAD50 as a loading control. The protein bands are labelled on the left

of the blot. **b** A normal control cell line (520), a cell line from a classical AT patient (*ATL6*) the two patient cell lines from the siblings carrying the c.3576G>C mutation, and an additional cell line from an AT patient, 14897, carrying the same splice site mutation were analyzed for serine 15 phosphorylation and stabilization of p53. Cells were irradiated with 3 Gy, and protein extracts were analyzed 15 min later by immunoblotting. **c** A normal control cell line (520), a cell line from a classical AT patient (*ATL6*), and patient cell lines from our study were analyzed for serine 15 phosphorylation and stabilization of p53. Cells were treated for 90 min with 0, 10, and 30 μ g/ml bleomycin before protein extraction and immunoblotting

exon 24 and exon 28 [21, 22]. However, the RT-PCR revealed another shortened splice product and its sequence analysis established the existence of another aberrantly spliced mRNA with the deletion of two exons, exon 26 and 27 (Fig. 1c). In contrast to a previous report [22], we and others found no evidence for significant amounts of correctly spliced transcripts, which would indicate leakiness of the mutation (data not shown and [21, 23]). The clinical data on the AT patients investigated here are presented in Table 3.

ATM expression/kinase activity and sensitivity to IR

Where LCLs were available, we performed western blot analysis to compare the amount of ATM protein in cell extracts from the patients and controls. We found that in LCLs from the siblings 10504 and 10505 with the previously described missense mutation, p.Val2716Ala, on one allele, ATM was much less abundant, less than 50% of the wild-type signal of the control cell line 520 (Fig. 2a). Similarly, LCL extracts from patient 97P0625 also carrying the missense mutation, p.Val2716Ala, on one allele and a truncating mutation on the second allele showed a reduced ATM signal clearly below the 50% level. In the case of the siblings with the homozygous splice site mutation, c.3576G>A, we detected an ATM band migrating with a slightly reduced molecular weight, which is in agreement with the in-frame deletion of exon 26. We found that this

mutated protein is much less abundant than wild-type ATM as revealed by comparison of the signal intensities in western blot analysis. Interestingly, we were unable to detect traces of full-length ATM as reported for other patients carrying the same mutations [24]. Extracts from the AT cell line *ATL6* carrying a homozygous null mutation (c.103C>T; p.Arg35X) served as a control for specificity of the ATM immunodetection and generated, as expected, no ATM signal (Fig. 2a).

In order to evaluate the activity of the residual ATM proteins in the patient's cell lines, we examined their ability to phosphorylate p53 at serine 15 in response to IR and in comparison to control cell lines. As can be seen in Fig. 2b, this treatment resulted in an increase in serine 15 phosphorylation in the control cell line 520 which was accompanied by p53 stabilization. The AT control cells (*ATL6*) as well as the two patients analyzed here showed considerable p53 phosphorylation and stabilization already in untreated cells. While there was no further significant induction following IR in the AT control cells, *ATL6*, the cell lines from the two brothers, 13461 and 13462, carrying the c.3576G>A splice site mutation, and the cells from a patient, 14897, carrying the same splice site mutation all responded with increased phosphorylation of serine 15 following IR. The total p53 signal was comparable between the 520 control cells and the cells from the two brothers, 13461 and 13462; however, it was reduced in the 14897 cells.

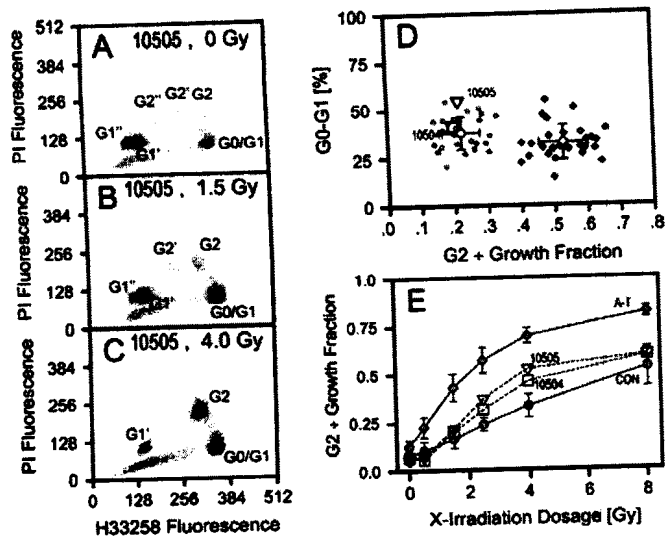


Fig. 3 Minimal sensitivity of 10504 and 10505 patient cells towards ionizing radiation. **a** Cell cycle distribution in a 48-h culture of a lymphoblast cell line from patient 10505 without irradiation. Bivariate BrdU–Hoechst 33258 and PI flow cytometry shows the distribution of the cells over three complete cell cycles, I (G0/G1 to G2), II (G1' to G2'), and III (G1'' to G2''). **b** Exposure of these cells to 1.5 Gy irradiation at culture setup results in a slight accumulation of cells in G2 such that few cells only reach G1', similar to what is observed in normal LCLs. **c** Exposure to 4 Gy causes a larger proportion of cells to arrest in G2 such that cell cycle progression does not exceed G1'. **d** A standard dosage level of 1.5 Gy discriminates normal control (circles; $n=28$; mean \pm SD, 0.22 ± 0.06) from classical AT lymphoblast cultures (diamonds; $n=28$; mean \pm SD is 0.53 ± 0.07). KS (empty inverted triangle; G2 divided by GF, 0.21) and SS (empty square; G2/GF, 0.20) lymphoblasts fall within the range of normal control G2 to GF ratios. **e** The G2 phase proportions, relative to the corresponding growth fractions, of the lines of 10505 (empty inverted triangle) and 10504 (empty square) resemble the dose–response relationship seen in 10 healthy controls (CON; gray circles \pm 1 SD) rather than that of six patients with classical AT (A-T; gray diamonds \pm 1 SD) at a broader range of irradiation (0.5–8 Gy). However, at higher irradiation levels such as 2.5 and 4 Gy the G2 to GF ratios of 10505 (empty inverted triangle) and 10504 (empty square) lymphoblasts reveal slight radiosensitivity in comparison to normal controls in 48-h cultures (t test, $p<0.05$)

To evaluate the activity of the residual ATM proteins in the patient's cell lines further, we examined their ability to phosphorylate p53 at serine 15 following a treatment with the radiomimetic bleomycin in comparison to control cell lines. As shown in Fig. 2c, this treatment resulted in a dose-dependent increase of serine 15 phosphorylation in the control cell line 520 which was accompanied by p53 stabilization. The AT control cells (ATL6) responded with increased phosphorylation of serine 15 also, however the signal intensity was, as expected, dramatically reduced. This reduction in p53 phospho-serine 15 signal intensity was even more pronounced for the siblings 13461 and 13462 carrying the homozygous in-frame splice mutation, c.3576G>A, indicating very low, if not completely absent, ATM kinase

activity. In contrast, the cell lines of the three compound heterozygote carriers of the missense mutation, c.8147T>C (p.Val2716Ala), responded to the bleomycin treatment with an intermediate phosphorylation of p53 serine 15. Results obtained by cell cycle analysis of LCLs from the siblings 10504 and 10505 using bivariate BrdU–Hoechst/ethidium bromide flow cytometry indicated an intermediate radiosensitivity which was by no means comparable to that typically observed for AT cells (Fig. 3). This and our results on DNA damage-induced ATM-mediated p53 phosphorylation suggests that the missense mutation c.8147T>C (p.Val2716Ala) does not completely abrogate ATM function. This interpretation is also compatible with the fact that the three carriers of this mutation in our study showed a milder course of the disease with respect to the neurological and immunological phenotype when compared to carriers of ATM null mutations. Both, the siblings 10504/10505 and patient 97P0625, showed a mild loss of balance as well as truncal and gait ataxia at the age of 2 years. These initial symptoms were accompanied by recurrent infections (10504) and a deficiency in humoral immunity (97P0625), however they disappeared completely by the age of 6 years. Interestingly, other AT patients described with the combination of c.8147T>C on one allele and a putative truncating mutation on the other also presented with a milder form of the disease. Similar to our patients, ATM expression in cell lines established from two of these patients was dramatically reduced. However, the capacity to phosphorylate p53 at serine15 in response to IR was found to be only slightly reduced in these cells when compared to controls, which is similar to our own results [25, 26]. Judging c.8147T>C (p.Val2716Ala) as a rather mild mutation is in conflict with the results from a comprehensive functional evaluation of various ATM missense mutations which revealed that a ATM cDNA containing c.8147T>C was not able to restore the radiosensitive phenotype when expressed in AT cells (LCLs), whereas a wild-type ATM cDNA and constructs carrying neutral missense mutations did. In the same study, expression of the c.8147T>C cDNA rendered wild-type cells radiosensitive and abrogated the radiation-induced phosphorylation of p53 at serine15 which was used as an indirect measure of ATM kinase activity [27]. Although complementation of patient cells is a powerful test to distinguish neutral from pathogenic mutations, it might not mimic the natural situation in every case and does not allow for the influence of different genetic backgrounds. However, we can certainly not rule out the possibility that other endpoints which reflect radiosensitivity, such as chromosome breakage, colony survival, or radioresistant DNA synthesis would have indicated a more classical cellular AT phenotype.

Acknowledgments We are indebted to the families for their participation in this study. We thank Mrs Susanne Rothe for the excellent technical assistance.

References

- Boder E, Sedgwick RP (1958) Ataxia-telangiectasia; a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics* 21(4):526–554
- Lavin MF, Shiloh Y (1997) The genetic defect in ataxia-telangiectasia. *Annu Rev Immunol* 15:177–202
- Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, Harcourt SA, Lehmann AR, Stevens S, Bridges BA (1975) Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 258(5534):427–429
- Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, Ashkenazi M, Pecker I, Frydman M, Harnik R, Patanjali SR, Simmons A, Clines GA, Sartiell A, Gatti RA, Chessa L, Sanal O, Lavin MF, Jaspers NG, Taylor AM, Arlett CF, Miki T, Weissman SM, Lovett M, Collins FS, Shiloh Y (1995) A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268(5218):1749–1753
- Bakkenist CJ, Kastan MB (2003) DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature* 421(6922):499–506
- Daniel JA, Pellegrini M, Lee JH, Paull TT, Feigenbaum L, Nussenzweig A (2008) Multiple autophosphorylation sites are dispensable for murine ATM activation in vivo. *J Cell Biol* 183(5):777–783
- Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, McDonald ER 3rd, Hurov KE, Luo J, Bakalarski CE, Zhao Z, Solimini N, Lerenthal Y, Shiloh Y, Gygi SP, Elledge SJ (2007) ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science* 316(5828):1160–1166
- Lavin MF (2008) Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9(10):759–769
- Shiloh Y (2006) The ATM-mediated DNA-damage response: taking shape. *Trends Biochem Sci* 31(7):402–410
- Platzer M, Rotman G, Bauer D, Uziel T, Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Shiloh Y, Rosenthal A (1997) Ataxia-telangiectasia locus: sequence analysis of 184 kb of human genomic DNA containing the entire ATM gene. *Genome Res* 7(6):592–605
- Fokkema IF, den Dunnen JT, Taschner PE (2005) LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an “LSDB-in-a-box” approach. *Hum Mutat* 26(2):63–68
- Lakin ND, Weber P, Stankovic T, Rottinghaus ST, Taylor AM, Jackson SP (1996) Analysis of the ATM protein in wild-type and ataxia telangiectasia cells. *Oncogene* 13(12):2707–2716
- Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, Bedenham T, Bradwell AR, Easton DF, Lennox GG, Haites N, Byrd PJ, Taylor AM (1998) ATM mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. *Am J Hum Genet* 62(2):334–345
- Neitzel H (1986) A routine method for the establishment of permanent growing lymphoblastoid cell lines. *Hum Genet* 73(4):320–326
- Demuth I, Digweed M, Concannon P (2004) Human SNM1B is required for normal cellular response to both DNA interstrand crosslink-inducing agents and ionizing radiation. *Oncogene* 23(53):8611–8618
- Kubbies M, Hoehn H, Schindler D, Chen Y, Rabinovitch PS (1989) Cell cycle analysis via BrdU-Hoechst flow cytometry—principles and applications. In: Yen A (ed) *Flow cytometry: advanced research and clinical applications*, vol 2. CRC Press, Boca Raton, pp 6–28
- Rabinovitch PS, Kubbies M, Chen YC, Schindler D, Hoehn H (1988) BrdU-Hoechst flow cytometry: a unique tool for quantitative cell cycle analysis. *Exp Cell Res* 174(2):309–318
- Schindler D, Hoehn H (1999) Flow cytometric testing for syndromes with chromosomal instability, aplastic anemia and related hematological disorders. In: Wegner RD (ed) *Diagnostic cytogenetics—Springer lab manual*. Springer, Heidelberg, pp 269–281
- Seyschab H, Sun Y, Friedl R, Schindler D, Hoehn H (1993) G2 phase cell cycle disturbance as a manifestation of genetic cell damage. *Hum Genet* 92(1):61–68
- Sandoval N, Platzer M, Rosenthal A, Dork T, Bendix R, Skawran B, Stuhmann M, Wegner RD, Sperling K, Banin S, Shiloh Y, Baumer A, Bernthaler U, Sennefelder H, Brohm M, Weber BH, Schindler D (1999) Characterization of ATM gene mutations in 66 ataxia telangiectasia families. *Hum Mol Genet* 8(1):69–79
- Baumer A, Bernthaler U, Wolz W, Hoehn H, Schindler D (1996) New mutations in the ataxia telangiectasia gene. *Hum Genet* 98(2):246–249
- Gilad S, Bar-Shira A, Harnik R, Shkedy D, Ziv Y, Khosravi R, Brown K, Vanagaite L, Xu G, Frydman M, Lavin MF, Hill D, Tagle DA, Shiloh Y (1996) Ataxia-telangiectasia: founder effect among North African Jews. *Hum Mol Genet* 5(12):2033–2037
- Teraoka SN, Telatar M, Becker-Catania S, Liang T, Onengut S, Tolun A, Chessa L, Sanal O, Bernatowska E, Gatti RA, Concannon P (1999) Splicing defects in the ataxia-telangiectasia gene, ATM: underlying mutations and consequences. *Am J Hum Genet* 64(6):1617–1631
- Gilad S, Chessa L, Khosravi R, Russell P, Galanty Y, Piane M, Gatti RA, Jorgensen TJ, Shiloh Y, Bar-Shira A (1998) Genotype-phenotype relationships in ataxia-telangiectasia and variants. *Am J Hum Genet* 62(3):551–561
- Hiel JA, van Engelen BG, Weemaes CM, Broeks A, Verrips A, ter Laak H, Vingerhoets HM, van den Heuvel LP, Lammens M, Gabreels FJ, Last JI, Taylor AM (2006) Distal spinal muscular atrophy as a major feature in adult-onset ataxia telangiectasia. *Neurology* 67(2):346–349
- Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, Hogervorst FB, Smeets DF, Hiel JA, Brunt ER, van Rijn MA, Majoor Krakauer D, Oldenburg RA, Broeks A, Last JI, van't Veer LJ, Tijssen MA, Dubois AM, Kremer HP, Weemaes CM, Taylor AM, van Deuren M (2009) Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology* 73(6):430–437
- Scott SP, Bendix R, Chen P, Clark R, Dork T, Lavin MF (2002) Missense mutations but not allelic variants alter the function of ATM by dominant interference in patients with breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(2):925–930
- Mitui M, Campbell C, Coutinho G, Sun X, Lai CH, Thorstenson Y, Castellvi-Bel S, Fernandez L, Monros E, Carvalho BT, Porras O, Fontan G, Gatti RA (2003) Independent mutational events are rare in the ATM gene: haplotype prescreening enhances mutation detection rate. *Hum Mutat* 22(1):43–50
- Sasaki T, Tian H, Kukita Y, Inazuka M, Tahira T, Imai T, Yamauchi M, Saito T, Hori T, Hashimoto-Tamaoki T, Komatsu K, Nikaido O, Hayashi K (1998) ATM mutations in patients with ataxia telangiectasia screened by a hierarchical strategy. *Hum Mutat* 12(3):186–195
- Byrd PJ, Cooper PR, Stankovic T, Kullar HS, Watts GD, Robinson PJ, Taylor MR (1996) A gene transcribed from the bidirectional ATM promoter coding for a serine rich protein: amino acid sequence, structure and expression studies. *Hum Mol Genet* 5(11):1785–1791

31. Coutinho G, Mitui M, Campbell C, Costa Carvalho BT, Nahas S, Sun X, Huo Y, Lai CH, Thorstenson Y, Tanouye R, Raskin S, Kim CA, Llerena J Jr, Gatti RA (2004) Five haplotypes account for fifty-five percent of ATM mutations in Brazilian patients with ataxia telangiectasia: seven new mutations. *Am J Med Genet A* 126A(1):33–40
32. Wright J, Teraoka S, Onengut S, Tolun A, Gatti RA, Ochs HD, Concannon P (1996) A high frequency of distinct ATM gene mutations in ataxia-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 59(4):839–846
33. Gilad S, Khosravi R, Shkedy D, Uziel T, Ziv Y, Savitsky K, Rotman G, Smith S, Chessa L, Jorgensen TJ, Harnik R, Frydman M, Sanal O, Portnoi S, Goldwicz Z, Jaspers NG, Gatti RA, Lenoir G, Lavin MF, Tatsumi K, Wegner RD, Shiloh Y, Bar-Shira A (1996) Predominance of null mutations in ataxia-telangiectasia. *Hum Mol Genet* 5(4):433–439
34. Birrell GW, Kneebone K, Nefedov M, Nefedova E, Jartsev MN, Mitsui M, Gatti RA, Lavin MF (2005) ATM mutations, haplotype analysis, and immunological status of Russian patients with ataxia telangiectasia. *Hum Mutat* 25(6):593
35. Broeks A, de Klein A, Floore AN, Muijtjens M, Kleijer WJ, Jaspers NG, van't Veer LJ (1998) ATM germline mutations in classical ataxia-telangiectasia patients in the Dutch population. *Hum Mutat* 12(5):330–337
36. McConville CM, Stankovic T, Byrd PJ, McGuire GM, Yao QY, Lennox GG, Taylor MR (1996) Mutations associated with variant phenotypes in ataxia-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 59(2):320–330
37. Gilad S, Khosravi R, Harnik R, Ziv Y, Shkedy D, Galanty Y, Frydman M, Levi J, Sanal O, Chessa L, Smeets D, Shiloh Y, Bar-Shira A (1998) Identification of ATM mutations using extended RT-PCR and restriction endonuclease fingerprinting, and elucidation of the repertoire of A-T mutations in Israel. *Hum Mutat* 11(1):69–75
38. Mitui M, Nahas SA, Du LT, Yang Z, Lai CH, Nakamura K, Arroyo S, Scott S, Purayidom A, Concannon P, Lavin M, Gatti RA (2009) Functional and computational assessment of missense variants in the ataxia-telangiectasia mutated (ATM) gene: mutations with increased cancer risk. *Hum Mutat* 30(1):12–21
39. Larson GP, Zhang G, Ding S, Foldenauer K, Udar N, Gatti RA, Neuberg D, Lunetta KL, Ruckdeschel JC, Longmate J, Flanagan S, Krontiris TG (1997) An allelic variant at the ATM locus is implicated in breast cancer susceptibility. *Genet Test* 1(3):165–170
40. Sommer SS, Buzin CH, Jung M, Zheng J, Liu Q, Jeong SJ, Moulds J, Nguyen VQ, Feng J, Bennett WP, Dritschilo A (2002) Elevated frequency of ATM gene missense mutations in breast cancer relative to ethnically matched controls. *Cancer Genet Cytogenet* 134(1):25–32

Autosomal-Recessive Congenital Cerebellar Ataxia Is Caused by Mutations in Metabotropic Glutamate Receptor 1

Velina Guerguelcheva,^{1,15} Dimitar N. Azmanov,^{2,15} Dora Angelicheva,^{2,16} Katherine R. Smith,^{3,13,16} Teodora Chamova,¹ Laura Florez,² Michael Bynevelt,^{4,5} Thai Nguyen,⁶ Sylvia Cherninkova,¹ Veneta Bojinova,¹ Ara Kaprelyan,⁷ Lyudmila Angelova,⁸ Bharti Morar,² David Chandler,⁹ Radka Kaneva,^{10,11} Melanie Bahlo,^{3,14,*} Ivailo Tournev,^{1,12,17} and Luba Kalaydjieva^{2,17,*}

Autosomal-recessive congenital cerebellar ataxia was identified in Roma patients originating from a small subisolate with a known strong founder effect. Patients presented with global developmental delay, moderate to severe stance and gait ataxia, dysarthria, mild dysdiadochokinesia, dysmetria and tremors, intellectual deficit, and mild pyramidal signs. Brain imaging revealed progressive generalized cerebellar atrophy, and inferior vermian hypoplasia and/or a constitutionally small brain were observed in some patients. Exome sequencing, used for linkage analysis on extracted SNP genotypes and for mutation detection, identified two novel (i.e., not found in any database) variants located 7 bp apart within a unique 6q24 linkage region. Both mutations cosegregated with the disease in five affected families, in which all ten patients were homozygous. The mutated gene, *GRM1*, encodes metabotropic glutamate receptor mGluR1, which is highly expressed in cerebellar Purkinje cells and plays an important role in cerebellar development and synaptic plasticity. The two mutations affect a gene region critical for alternative splicing and the generation of receptor isoforms; they are a 3 bp exon 8 deletion and an intron 8 splicing mutation (c.2652_2654del and c.2660+2T>G, respectively [RefSeq accession number NM_000838.3]). The functional impact of the deletion is unclear and is overshadowed by the splicing defect. Although ataxia lymphoblastoid cell lines expressed *GRM1* at levels comparable to those of control cells, the aberrant transcripts skipped exon 8 or ended in intron 8 and encoded various species of nonfunctional receptors either lacking the transmembrane domain and containing abnormal intracellular tails or completely missing the tail. The study implicates mGluR1 in human hereditary ataxia. It also illustrates the potential of the Roma founder populations for mutation identification by exome sequencing.

Autosomal-recessive cerebellar ataxias (ARCAs) are a clinically and genetically heterogeneous group of disorders whose clinical and genetic classifications are still evolving as the field progresses and novel phenotypes and genes are described.^{1,2} Congenital cerebellar ataxias are a relatively small ARCA subset characterized by infantile onset of motor incoordination, developmental delay, and variable additional manifestations.^{3–10} Although a number of genes have already been implicated in ARCAs, many rare forms and their molecular basis remain to be discovered.

Here, we describe a form of congenital cerebellar ataxia identified in patients of Roma ethnicity in Bulgaria. The disorder was first encountered during our studies of congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy^{11,12} (CCFDN [MIM 604168]) in patients M II-1 and M II-2, who belonged to an extended CCFDN-affected kindred. A similar phenotype was observed recently in two children (V III-1 and V III-2) from another Roma family, suggesting

a common founder mutation.¹³ A search of old hospital records and field-trip notes identified three additional families for a total of ten living patients and 14 unaffected relatives participating in the study (Figure 1). All individuals belonged to the same Roma group, the Bowlmakers, a young population subisolate characterized by small founding size, historically stagnant demographic regime, and low genetic diversity.^{14,15} Parents were clinically healthy; those deceased or unavailable were described as symptom free, supporting autosomal-recessive inheritance. Written informed consent was provided by all participating subjects or guardians of minors. The study complied with the guidelines of the institutions involved.

Eight patients were admitted to university hospitals for detailed investigations, and two were examined during home visits. The clinical findings are summarized in Table 1.

Collected from previous hospital records and parental interviews, data on early manifestations and evolution of

¹Department of Neurology, Medical University, Sofia 1431, Bulgaria; ²Laboratory for Molecular Genetics, Centre for Medical Research and Western Australian Institute for Medical Research, The University of Western Australia, Perth 6009, Australia; ³Bioinformatics Division, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne 3052, Australia; ⁴Department of Surgery, School of Medicine, The University of Western Australia, Perth 6009, Australia; ⁵Neurological Intervention and Imaging Service of WA, Sir Charles Gairdner Hospital, Perth 6009, Australia; ⁶Department of Radiology, Princess Margaret Hospital for Children, Perth 6840, Australia; ⁷Department of Neurology, Medical University, Varna 9002, Bulgaria; ⁸Department of Pediatrics and Medical Genetics, Medical University, Varna 9002, Bulgaria; ⁹Australian Genome Research Facility, Perth 6000, Australia; ¹⁰Molecular Medicine Center, Medical University, Sofia 1431, Bulgaria; ¹¹Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University, Sofia 1431, Bulgaria; ¹²Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia 1618, Bulgaria; ¹³Department of Medical Biology, The University of Melbourne, Parkville, VIC 3010, Australia; ¹⁴Department of Mathematics and Statistics, The University of Melbourne, Parkville, VIC 3010, Australia

¹⁵These authors contributed equally to this work

¹⁶These authors contributed equally to this work

¹⁷These authors contributed equally to this work

*Correspondence: bahlo@wehi.edu.au (M.B.), luba.kalaydjieva@uwa.edu.au (L.K.)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.07.019>. ©2012 by The American Society of Human Genetics. All rights reserved.

Table 1. Clinical Observations in the Ten Living Ataxia Patients

	Patient									
	LI 1	V III-2	V III-1	B IV-2	P II-2	B IV-3	P II-1	P II-3	M II-2	M II-1
Age (years) at examination	6	9	11	26	27	32	37	42	47	57
Sex	female	female	male	female	male	female	male	male	male	male
Pregnancy and delivery	no data	normal	intranatal asphyxia	normal	lung atelectasis	normal	normal	normal	preterm	preterm
Age (years) at walking	4	4	5	childhood	never	1	never	never	3	no data
Age (years) at simple sentences	4	2	3	no data	never	no data	never	never	never	never
Height (cm)	120	126	137	147	138	143	151	150	154	152
Weight (kg)	22	40	42	42.5	23	42.5	50	60	47.1	45.1
Cerebellar Ataxia (SARA Scores)										
Gait (0-8)	4	5	5	5	8	4	7	8	6	7
Stance (0-6)	2	4	4	4	6	2	6	6	5	6
Sitting (0-4)	0	1	1	0	4	0	3	3	1	2
Speech disturbance (0-6)	2	2	2	2	no speech	2	no speech	no speech	no speech	no speech
Finger chase (R + L)/2 (0-4)	1	1	2	1	not tested ^a	1	1	1	2	1
Nose-finger test (R + L)/2 (0-4)	1	1	2	1	not tested ^a	1	1	2	1	0
Fast alternating hand movements (R + L)/2 (0-4)	1	2	2	1	not tested ^a	1	2	2	2	1
Heel-shin slide (R + L)/2 (0-4)	1	2	2	2	not tested ^a	1	2	3	2	2
Total SARA score (0-40) ^b	13/40	18/40	20/40	16/40	18/18	12/40	22/34	25/34	19/34	19/34
Oculomotor Signs										
Gaze-evoked horizontal nystagmus	no	no	no	yes	no	yes	yes	no	no	no
Hypometric saccades	no	yes	no	no	yes	no	yes	no	no	yes
Abduction deficit	yes	no	no	yes	yes	no	no	yes	no	no
Esotropia	no	yes	yes	no	yes	no	no	no	no	yes
Ptosis	no	no	no	yes	no	no	no	no	yes	yes
Additional										
Intellectual deficit	mild	mild	mild	moderate	profound	moderate	moderate	severe	severe	severe
Hyperreflexia	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes
Spasticity	no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no
Polyneuropathy	no	no	no	no	mild	no	no	no data	no data	no data
Seizures	no	at 2 years	at 5 months	no	one abnormal EEG	no	no	no	no	no

The scoring of the eight SARA¹⁶ items is shown in the first column; 0 indicates a lack of impairment, and higher scores indicate increasing severity. The following abbreviations are used: R, right; L, left; SARA, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; and EEG, electroencephalography.

^aProfound intellectual deficit precluded these assessments in patient P II-2.

^bThe second figure is the maximal possible total SARA score, which can be lower than the theoretical maximum of 40 if some assessments were not possible (e.g., a dysarthria score is missing in patients who never learned to speak).

IRI Scans Performed at Different Ages in the Affected Siblings of Family V

V III-1									
months	3	6	9	9	5	5	8	8	11
head	head	head	T-spine	head	head	head	L-spine	head	head
CT	MRI	CT	MRI	CT	MRI	CT	MRI	CT	CT
baseline axial, PD, T2 axial	nonvolumetric axial (5 mm slices)	PD and T2 axial	nonvolumetric axial (3 mm slices)	T2 frFSE sagittal, T1 FLAIR sagittal, T2 STIR sagittal, 2D MERGE axial	nonvolumetric axial (5 mm slices)	PD and T2 axial	nonvolumetric axial (3 mm slices)	T1 FSE sagittal, T2 IR-STIR sagittal, 2D MERGE axial, T1 FSE axial, T2 FSE coronal	volumetric axial with orthogonal MPR
	fourth enlarged	fourth enlarged	fourth enlarged	—	mild generalized increase	mild to moderate generalized increase (no hydrocephalus)	mild to moderate generalized increase (no hydrocephalus)	—	mild to moderate generalized increase (no hydrocephalus)
	moderate generalized	moderate to marked generalized	moderate generalized	—	mild to moderate generalized	moderate generalized	moderate generalized	—	moderate generalized
	no	no	no	—	inferior vermian	inferior vermian	inferior vermian	—	inferior vermian
al	normal	normal	normal	—	small	small	small	—	small
	yes	yes	yes	—	yes	yes	yes	—	yes
al	normal	normal	normal	—	mild decrease	mild decrease	mild decrease	—	mild decrease
	new—cerebellar atrophy					slight increase in ventricular size and cerebellar atrophy			
			normal				small lower spinal cord syrinx		

computed tomography; MRI, magnetic resonance image; PD, proton density; frFSE, fast-recovery fast spin echo; FLAIR, fluid attenuation inversion recovery; STIR, short-tau inversion recovery; FSE, fast spin echo; IR-STIR, inversion-recovery short-tau inversion recovery; and MPR, multiplanar reformat.

6q24 a unique peak with a maximum heterogeneity LOD score of 6.009 (Figure S2). This was the only genomic region in which all three families showed linkage. The contribution of each family to the overall result is shown in Figure S3.

Examination of inferred 6q24 haplotypes with the use of HaploPainter²⁷ showed a stretch of 11 SNPs (147.86–151.16 cM) homozygous in all patients (Figure S4). Inspection of all polymorphic SNPs in the region showed homozygosity extending over 59 SNPs spanning 3.3 cM (3.8 Mb). The flanking (nonhomozygous) SNPs rs2073214 at 147.86 cM and rs2272998 at 152.38 cM defined an interval containing 32 genes (including nine pseudogenes), of which 12 have associated OMIM entries.

Of the total 565,618 sequence variants detected in at least one of the 11 exomes, 352,599 survived filtering. Of these, 294 (including 88 rare or novel [not found in any database] variants) were located within the linkage interval. Five were coding (one synonymous, two non-synonymous, a nonframeshift deletion, and a stop-gain change), and one was within 2 bp of a predicted splice site. All six were within the shared homozygous haplotype. Only two of the six followed the expected segregation pattern, which is that all patients and parents are homozygous and heterozygous, respectively, for the mutant allele (illustrated for family V in Figure S5).

The two homozygous variants segregating with the disease are located in *GRM1*, the gene encoding metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) and are c.2652_2654del and c.2660+2T>G (RefSeq accession number NM_000838.3). Database and literature searches identified multiple mutant animal models showing severe motor incoordination (Table S3), making *GRM1* a highly plausible candidate in human ataxia. One mutation (c.2652_2654del [p.Asn885del]) (hg19, chr6: 146,720,827–146,720,829; RefSeq NM_000838.3) is a 3 bp deletion close to the 3' end of exon 8. Seven base pairs downstream, the second mutation (c.2660+2T>G; hg19, chr6: 146,720,837) affects the second nucleotide of the canonical splice donor site of intron 8. The presence of the mutations was verified by Sanger sequencing (Figure S5); analysis of the 11 original samples, additional members of families V, M, and B, and two newly recruited families showed that genotypes for the two mutations predicted disease perfectly under the autosomal-recessive inheritance model (Figure 1).

Neither c.2652_2654del nor c.2660+2T>G is listed in the 1000 Genomes database release May 2011 (1,092 individuals) or the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Exome Sequencing Project Exome Variant Server (5,379 individuals). Neither was detected in our sequencing analysis of 1,050 schizophrenia cases and controls²⁸ or in a study of 1,300 schizophrenia and bipolar patients and controls.²⁹ Thus, the overall number of control individuals negative for these mutations is 8,821.

Next, we examined carrier rates among 289 control individuals from three historically, linguistically, and geneti-

cally related Roma groups, which share ancestral mtDNA, Y chromosome lineages, and disease-causing mutations.^{13,30} The panel included 80 Bowlmakers, and the remaining individuals belonged to the Lom and Kalderash groups. In addition to assessing the spread of the *GRM1* mutations, we aimed at understanding their simultaneous occurrence on the same chromosome and hypothesized that some control subjects might carry only one of the two variants. We used PCR-based restriction-fragment-length-polymorphism assays for the independent detection of the c.2652_2654del and c.2660+2T>G mutations (Figure S6) and used pyrosequencing as a confirmatory test (Figure S7). The screening identified two Bowlmakers heterozygous for both changes—a carrier rate of 2.5% (a 95% exact binomial confidence interval of 0.3%–8.7%) for this Roma group. No heterozygotes were detected among the Lom and Kalderash groups. Compared to the carrier rates of other disease-causing mutations in the Roma population,³⁰ this carrier rate is relatively low. The fact that the mutations were confined to the Bowlmakers and were not found in the related groups (despite the fact that recent population fissions have given rise to the three subisolates) and the unusually large size of the conserved haplotype suggest a recent origin of the mutations. The events leading to the coexistence of these tightly linked variants on the same ancestral chromosome remain unexplained.

mGluR1, the protein product of *GRM1*, is a family C G protein-coupled receptor (GPCR). Class C GPCRs possess a large bilobed ligand-binding domain followed by a cysteine-rich domain, a highly conserved seven transmembrane (7TM) helical structure, and a large intracellular C-terminal tail.³¹ The 7TM domain, encoded by *GRM1* exon 8, is essential for selective receptor coupling to G proteins and to allosteric modulators.^{32,33} The intracellular tail is encoded by the 3' end of exon 8 and by exons 9 and 10, whose alternative splicing (Figure 3) generates mGluR1 isoforms with different lengths and amino acid compositions of the tail.^{34–36} Intracellular targeting, receptor activity, desensitization, and internalization of mGluR1 isoforms are largely dependent on protein-protein interactions involving the intracellular tail.^{34,36,37} A 4 aa sequence (Arg-Arg-Lys-Lys) at positions 876–879, exposed in the “short” isoforms, has been proposed to act as a signal for retention in the endoplasmic reticulum and to inhibit G protein coupling and agonist-independent receptor activity.^{38,39} Its masking by the long mGluR1 α tail accounts for the membrane exposure, dendritic targeting, and higher activity of this isoform.^{34,38,39} The modulating effects on Ca²⁺ levels and neuronal activity require interactions of the tail with Homer proteins, ion channels, other receptors, protein kinases, and scaffolding and trafficking proteins.^{34,37}

The mutations described here are located in the *GRM1* region encoding the cytoplasmic tail (Figure 3). c.2652_2654del is predicted to result in the deletion of an asparagine residue at position 885, whereas c.2660+2T>G

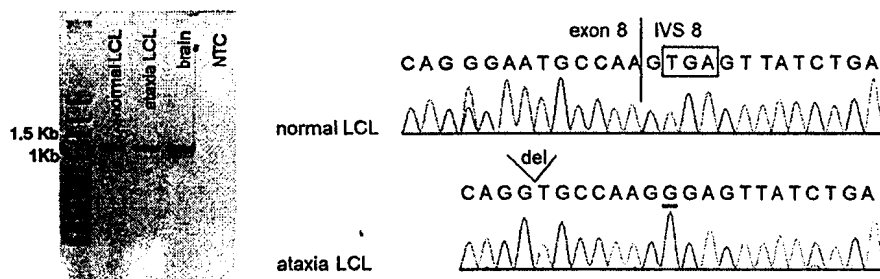


Figure 5. GRM1 Transcripts Extending from Exon 8 into Intron 8

The left panel shows gel electrophoresis of RT-PCR products with the use of primers in exon 7 and intron 8. Fragments of the expected size (1,144 bp) were observed in all cells. The right panel shows Sanger sequencing of the gel-purified fragments with a nested primer close to the normal junction of exon 8 and intron 8. The product observed in control LCLs and the brain could be identical to a previously described *GRM1* transcript and its protein

product,⁴¹ where the donor splice site of intron 8 is ignored and the immediately following termination codon (boxed) is utilized. In ataxia cells, a downstream in-frame termination codon (shaded) might be used for producing truncated receptor molecules.

contamination was ruled out in a parallel experiment with primers in exon 7 and intron 7 (Figure S9). The product in normal LCLs and the brain is likely to be identical to a previously described rare *GRM1* transcript in cerebellar granule cells, confirmed at the protein level.⁴¹

GRM1 extraneural expression is limited by two conserved silencing elements, the neuronal restrictive silencing and the regulatory factor for X-box elements.⁴² Therefore, our LCL data, relying on low-level illegitimate transcription, should be interpreted as a general indication of the events potentially occurring in the affected brain. Our findings suggest that as a result of the c.2660+2T>G splicing mutation, ataxia cells produce two types of aberrant transcript that, if translated, would encode multiple species of abnormal, nonfunctional mGluR1 receptor molecules (Figure S10). Exon 8 skipping would lead to the absence of the 7TM domain; by itself, this absence would be equivalent to a lack of functional receptors. In addition, the out-of-frame 931 bp deletion caused by the skipping of exon 8 would produce a variety of C-terminal protein sequences, none of which correspond to the normal intracellular tails. In parallel, the transcripts ending in intron 8 would translate into truncated receptor molecules that have intact transmembrane domains but that are missing almost the entire intracellular tail. It is of interest to note that progressive cerebellar degeneration, a major feature of the human phenotype, is not observed in any of the animal models (Table S3). A degeneration mechanism that is worth exploring in future studies could involve impaired intracellular trafficking due to protein misfolding and/or exposure of the Arg-Arg-Lys-Lys sequence in the truncated mGluR1 receptors.

The mGluR1 receptor modulates intracellular Ca²⁺ levels and neuronal excitability through a signaling cascade involving phospholipase C (PLCβ4), second messengers inositol triphosphate (IP3) and diacylglycerol (DAG), and protein kinase C (PKCγ).^{34–36,43} It is most abundantly expressed in the cerebellar cortex and olfactory bulb, and it is also highly expressed in the hippocampus, lateral septum, globus pallidus, ventral pallidum, substantia nigra, and thalamic nuclei.^{34,36} Cerebellar expression of the “long” mGluR1 is localized to Purkinje cells, which integrate multiple input signals to provide the output of

the entire vestibulocerebellum.^{34,36} The receptor is essential for the early postnatal development of the cerebellar cortex and plays a critical role in cerebellar and hippocampal synaptic plasticity, memory, and learning.^{43–45} Animal models with spontaneous or induced *Grm1* mutations (Table S3) develop early-onset ataxia, impaired synaptic plasticity (cerebellar long-term depression and hippocampal long-term potentiation), and deficits in spatial and associative learning.^{34,43–45} In the Coton de Toulé dog model, which involves an insertion and possible frameshift in exon 8, saccadic dysmetria has been noted.⁴⁶ Failure to establish the normal one-to-one relationship between Purkinje cells and climbing fibers leads to the persistent innervation of Purkinje cells by multiple climbing fibers; this abnormal innervation is an important neuropathological hallmark in *Grm1*-null mice.^{34,43}

The clinical features in our patients can be summed up as global developmental delay, infantile onset of moderate to severe gait and stance ataxia, dysarthria, mild dysdiadochokinesia, dysmetria and tremor, intellectual deficit of variable severity, and mild pyramidal signs. The predominant brain-imaging findings were of moderate to marked generalized cerebellar atrophy with or without inferior vermian hypoplasia and/or a constitutionally small brain. In this small patient cohort, we found no clear-cut correlation between clinical severity and neuroimaging findings (Table 2). Although the disorder was perceived as nonprogressive by long-term care providers, our limited longitudinal imaging data pointed to a progressive nature of the cerebellar atrophy, and our clinical observations showed a trend to increasing severity of the ataxia (higher SARA scores) and of the intellectual deficit in older patients. A comparison of this phenotype to other forms of congenital ataxia (Table S5) highlighted the difficulties of clinical differential diagnosis. The same conclusion applied to the radiological findings: a spectrum of cerebellar hypoplasia and/or atrophy with selective involvement of the hemispheres and/or vermis are the most common ARCA findings and highlight the importance of genetic diagnosis.

Thus far, support for the contribution of mGluR1 to human cerebellar ataxia has come from rare patients with paraneoplastic or primary autoimmune reactions against the receptor protein.^{47,48} Sequencing *GRM1* in 41

13. Kalaydjieva, L., Morar, B., Chaix, R., and Tang, H. (2005). A newly discovered founder population: The Roma/Gypsies. *Bioessays* 27, 1084–1094.
14. Kalaydjieva, L., Calafell, F., Jobling, M.A., Angelicheva, D., de Knijff, P., Rosser, Z.H., Hurles, M.E., Underhill, P., Tournev, I., Marushiakova, E., and Popov, V. (2001). Patterns of inter- and intra-group genetic diversity in the Vlach Roma as revealed by Y chromosome and mitochondrial DNA lineages. *Eur. J. Hum. Genet.* 9, 97–104.
15. Gresham, D., Morar, B., Underhill, P.A., Passarino, G., Lin, A.A., Wise, C., Angelicheva, D., Calafell, F., Oefner, P.J., Shen, P., et al. (2001). Origins and divergence of the Roma (gypsies). *Am. J. Hum. Genet.* 69, 1314–1331.
16. Schmitz-Hübbsch, T., du Montcel, S.T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J.S., et al. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia: Development of a new clinical scale. *Neurology* 66, 1717–1720.
17. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (Washington, DC: American Psychiatric Association).
18. Li, H., Ruan, J., and Durbin, R. (2008). Mapping short DNA sequencing reads and calling variants using mapping quality scores. *Genome Res.* 18, 1851–1858.
19. Li, H. (2011). Improving SNP discovery by base alignment quality. *Bioinformatics* 27, 1157–1158.
20. Wang, K., Li, M., and Hakonarson, H. (2010). ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 38, e164.
21. Kumar, P., Henikoff, S., and Ng, P.C. (2009). Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat. Protoc.* 4, 1073–1081.
22. Adzhubei, I.A., Schmidt, S., Peshkin, L., Ramensky, V.E., Gerasimova, A., Bork, P., Kondrashov, A.S., and Sunyaev, S.R. (2010). A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods* 7, 248–249.
23. Smith, K.R., Bromhead, C.J., Hildebrand, M.S., Shearer, A.E., Lockhart, P.J., Najmabadi, H., Leventer, R.J., McGillivray, G., Amor, D.J., Smith, R.J., and Bahlo, M. (2011). Reducing the exome search space for mendelian diseases using genetic linkage analysis of exome genotypes. *Genome Biol.* 12, R85.
24. Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P.I., Daly, M.J., and Sham, P.C. (2007). PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 81, 559–575.
25. Leutenegger, A.L., Prum, B., Génin, E., Verny, C., Lemainque, A., Clerget-Darpoux, F., and Thompson, E.A. (2003). Estimation of the inbreeding coefficient through use of genomic data. *Am. J. Hum. Genet.* 73, 516–523.
26. Abecasis, G.R., Cherny, S.S., Cookson, W.O., and Cardon, L.R. (2002). Merlin—rapid analysis of dense genetic maps using sparse gene flow trees. *Nat. Genet.* 30, 97–101.
27. Thiele, H., and Nürnberg, P. (2005). HaploPainter: A tool for drawing pedigrees with complex haplotypes. *Bioinformatics* 21, 1730–1732.
28. Ayoub, M.A., Angelicheva, D., Vile, D., Chandler, D., Morar, B., Cavanaugh, J.A., Visscher, P.M., Jablensky, A., Pfeleger, K.D., and Kalaydjieva, L. (2012). Deleterious GRM1 mutations in schizophrenia. *PLoS ONE* 7, e32849.
29. Frank, R.A., McRae, A.F., Pocklington, A.J., van de Lagemaat, L.N., Navarro, P., Cronging, M.D., Komiyama, N.H., Bradley, S.J., Challiss, R.A., Armstrong, J.D., et al. (2011). Clustered coding variants in the glutamate receptor complexes of individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS ONE* 6, e19011.
30. Morar, B., Gresham, D., Angelicheva, D., Tournev, I., Gooding, R., Guergueltcheva, V., Schmidt, C., Abicht, A., Lochmuller, H., Tordai, A., et al. (2004). Mutation history of the roma/gypsies. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 596–609.
31. Kunishima, N., Shimada, Y., Tsuji, Y., Sato, T., Yamamoto, M., Kumasaka, T., Nakanishi, S., Jingami, H., and Morikawa, K. (2000). Structural basis of glutamate recognition by a dimeric metabotropic glutamate receptor. *Nature* 407, 971–977.
32. Pin, J.P., Joly, C., Heinemann, S.F., and Bockaert, J. (1994). Domains involved in the specificity of G protein activation in phospholipase C-coupled metabotropic glutamate receptors. *EMBO J.* 13, 342–348.
33. Knoflach, F., Mutel, V., Jolidon, S., Kew, J.N., Malherbe, P., Vieira, E., Wichmann, J., and Kemp, J.A. (2001). Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 1 receptor: Characterization, mechanism of action, and binding site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 13402–13407.
34. Ferraguti, F., Crepaldi, L., and Nicoletti, F. (2008). Metabotropic glutamate 1 receptor: Current concepts and perspectives. *Pharmacol. Rev.* 60, 536–581.
35. Pin, J.P., Waeber, C., Prezeau, L., Bockaert, J., and Heinemann, S.F. (1992). Alternative splicing generates metabotropic glutamate receptors inducing different patterns of calcium release in *Xenopus* oocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 10331–10335.
36. Nicoletti, F., Bockaert, J., Collingridge, G.L., Conn, P.J., Ferraguti, F., Schoepp, D.D., Wroblewski, J.T., and Pin, J.P. (2011). Metabotropic glutamate receptors: From the workbench to the bedside. *Neuropharmacology* 60, 1017–1041.
37. Enz, R. (2007). The trick of the tail: Protein-protein interactions of metabotropic glutamate receptors. *Bioessays* 29, 60–73.
38. Mary, S., Gomez, J., Prézeau, L., Bockaert, J., and Pin, J.P. (1998). A cluster of basic residues in the carboxyl-terminal tail of the short metabotropic glutamate receptor 1 variants impairs their coupling to phospholipase C. *J. Biol. Chem.* 273, 425–432.
39. Francesconi, A., and Duvoisin, R.M. (2002). Alternative splicing unmasks dendritic and axonal targeting signals in metabotropic glutamate receptor 1. *J. Neurosci.* 22, 2196–2205.
40. Pacheco, R., Ciruela, F., Casadó, V., Mallol, J., Gallart, T., Lluís, C., and Franco, R. (2004). Group I metabotropic glutamate receptors mediate a dual role of glutamate in T cell activation. *J. Biol. Chem.* 279, 33352–33358.
41. Makoff, A.J., Phillips, T., Pilling, C., and Emson, P. (1997). Expression of a novel splice variant of human mGluR1 in the cerebellum. *Neuroreport* 8, 2943–2947.
42. Crepaldi, L., Lackner, C., Corti, C., and Ferraguti, F. (2007). Transcriptional activators and repressors for the neuron-specific expression of a metabotropic glutamate receptor. *J. Biol. Chem.* 282, 17877–17889.
43. Kano, M., Hashimoto, K., and Tabata, T. (2008). Type-1 metabotropic glutamate receptor in cerebellar Purkinje cells: A key molecule responsible for long-term depression, endocannabinoid signalling and synapse elimination. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 363, 2173–2186.

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

ТОМ 17 / БРОЙ 2
ЮЛИ, 2016

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

VOLUME 17 / NUMBER 2
JULY, 2016

1929

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

- СВЕТОВНИ И БЪЛГАРСКИ РЕГИСТРИ НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
К. Кастрева, Т. Чамова, И. Търнев.....128
- АВТОИМУННИ ЕНЦЕФАЛИТИ СВЪРЗАНИ С АНТИТЕЛА СРЕЩУ ПОВЪРХНОСТНИ АНТИГЕНИ
Ф. Алексиев.....132
- МОНИТОРИРАНЕ НА КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ
Р. Кузманова.....136

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН СЛУЧАЙ НА MILLER-DIEKER СИНДРОМ, КЛАСИЧЕСКА ЛИСЕНЦЕФАЛИЯ (ТИП 1) - ДИЗМОРФИЧНИ, ЕЕГ И МРТ ХАРАКТЕРИСТИКИ
Д. Денева, В. Божинова, И. Иванов, Д. Тончева.....141
- ХЕТЕРОТОПИИ - КЛИНИЧНИ ИЗЯВИ ПРИ ДЕЦА С ПЕРИВЕНТРИКУЛА И BAND ХЕТЕРОТОПИЯ
М. Колева, В. Божинова, Д. Денева, И. Александрова, Н. Топалов...145
- РЯДЪК ГЕН ПРИ СЕМЕЙСТВО С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА СПИНОЦЕРЕБЕЛАРНА АТАКСИЯ ТИП 13 (SCA 13) - ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
М. Колева, В. Божинова, Т. Тодоров, И. Александрова, А. Тодорова, А. Йорданова.....150
- ЗА БОЛЕСТТА И СИНДРОМА „МОЯМОЯ“
М. Колева, В. Божинова, Н. Топалов.....154
- РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА НАСТЪПВАНЕ НА ИНТРАЦЕРЕБРАЛНИ УСЛОЖНЕНИЯ СЛЕД СПОНТАНЕН СУБАРАХНОИДЕН КРЪВОИЗЛИВ
М. Колева, П. Стаменова, М. Даскалов, П. Кенаров, Е. Василева, П. Стоянов, Ф. Алексиев, М. Миланова.....160
- НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ
М. Димитрова, К. Генев, Л. Трайков.....164

ИНФОРМАЦИИ

- НАЦИОНАЛНА НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА ДЕТСКОТО РАЗВИТИЕ С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ - СОФИЯ
20-22 октомври 2016 г., парк-хотел Москва, София.....169
- НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ MEDICRON - RHEUMATOLOGY & ONCOLOGY & NEUROLOGY CONFERENCE
9-11 декември 2016 г., Гранд хотел Пловдив.....170

CONTENTS

REVIEWS

- INTERNATIONAL PATIENT REGISTRIES AND BULGARIAN PATIENT REGISTRIES FOR HEREDITARY NEUROMUSCULAR DISEASES
K. Kastreva, T. Chamova, I. Tournev.....128
- AUTOIMMUNE ENCEPHALITIDES ASSOCIATED WITH ANTIBODIES AGAINST SURFACE ANTIGENS
F. Alexiev.....132
- MONITORING OF COGNITIVE FUNCTIONS IN TREATMENT WITH ANTI-EPILEPTIC DRUGS
R. Kuzmanova.....136

ORIGINAL PAPERS

- GENETICALLY VERIFIED CASE OF MILLER-DIEKER SYNDROME, CLASSICAL LISSENCEPHALY (TYPE I) - DYSMORPHIC, EEG AND MRI CHARACTERISTICS
D. Deneva, V. Bojinova, I. Ivanov, D. Toncheva.....141
- HETEROTOPIAS - CLINICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WHIT PERIVENTRICULAR AND BAND HETEROTOPIA
M. Koleva, V. Bojinova, D. Deneva, I. Alexandrova, N. Topalov.....145
- RARE GENE IN A FAMILY WITH AUTOSOMAL DOMINANT SPINOSEREBELLAR ATAXIA TYPE 13 (SCA 13) - PRESENTATION OF CLINICAL CASES
M. Koleva, V. Bojinova, T. Todorov, I. Alexandrova, A. Todorova, A. Yordanova.....150
- „MOYAMOYA“ DISEASE AND „MOYAMOYA“ SYNDROME
M. Koleva, V. Bojinova, N. Topalov.....154
- RISK FACTORS FOR INTRACEREBRAL COMPLICATIONS AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE
M. Koleva, P. Stamenova, M. Daskalov, P. Kenarov, E. Vasileva, P. Stoyanov, F. Alexiev, M. Milanova.....160
- NEUROPSYCHOLOGICAL DISORDERS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA
M. Dimitrova, K. Genov, L. Traykov.....164

INFORMATION

- NATIONAL CONFERENCE OF CHILD NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND DEVELOPMENTAL PSYCHOLOGY WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION - SOFIA
October 20-22, 2016, Park Hotel Moskva.....169
- NATIONAL CONFERENCE MEDICRON - RHEUMATOLOGY & ONCOLOGY & NEUROLOGY
9-11 December 2016, Grand Hotel Plovdiv.....170

- 523–526.
13. d'Orsi, G., Tinuper, P., Bisulli, F., et al. Clinical features and long term outcome of epilepsy in periventricular nodular heterotopia. Simple compared with plus forms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004,75,873-878.
 14. Momen, A.A., Momen, M. Double Cortex Syndrome (Subcortical Band Heterotopia): A Case Report. *Iran J Child Neurol*. 2015, 9, 2, 64-68.
 15. Roy, B., Di Mario, F. A Case of Refractory Epilepsy; Neuronal Migration Disorders. *Ann Pediatr Child Health* 2015, 3,9, 1091.

Адрес за кореспонденция:

д-р Мая Колева, Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св.Наум“, София 1113,
ул. „Д-р Л.Русев“1,
e-mail: maya_m_koleva@abv.bg

Dr. Maya Koleva, Clinic of child neurology,
UMHATNP „St. Naum“, 1113 Sofia,
1, „Louben Roussev“ str.,
e-mail: maya_m_koleva@abv.bg

РЯДЪК ГЕН ПРИ СЕМЕЙСТВО С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА СПИНОЦЕРЕБЕЛАРНА АТАКСИЯ ТИП 13 (SCA 13) – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

М. Колева¹, В. Божинова^{1,4}, Т. Тодоров³, И. Александрова^{1,4}, А. Тодорова^{2,3}, А. Йорданова²

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Катедра по биохимия, МУ-София

³ Генетична Медико-Диагностична лаборатория „Геника“

⁴ Медицински Университет - София

RARE GENE IN A FAMILY WITH AUTOSOMAL DOMINANT SPINOSEREBELLAR ATAXIA TYPE 13 (SCA 13) - PRESENTATION OF CLINICAL CASES

M. Koleva¹, V. Bojinova^{1,4}, T. Todorov³, I. Alexandrova^{1,4}, A. Todorova^{2,3},
A. Yordanova²

¹ Clinic of child neurology, UMHATNP “St. Naum” Sofia

² Department of biochemistry, Medical University, Sofia

³ Genetic medical diagnostic laboratory „Genica“

⁴ Medical University – Sofia

ABSTRACT

Cerebellar degenerative ataxias /CDA/ are a heterogeneous group of neurodegenerative diseases. Characterized by cerebellar dysfunction due to isolated degeneration of the cerebellum, his afferent and efferent pathways and adding neurological manifestations of damage to the retina, the optic nerves, the brain, the basal ganglia, brainstem, spinal cord and peripheral nerves. The main clinical feature of all is cerebellar ataxia. It can be congenital, starting from childhood or later clarified as a result of metabolic and genetic defect or some reason. The course is chronic and progressive or intermittent. There are many classifications of CDA, but the practice is convenient to distinguish them: Autosomal-dominant ataxias - mostly with late onset; Autosomal-recessive ataxias – mostly with early onset; Sporadic/Idiopathic ataxia with late onset.

Spinocerebellar ataxia (SCA) are a clinically and genetically heterogeneous group of autosomal dominant diseases, characterized by degeneration of the cerebellum, and common clinical feature - ataxia, dysarthria and nystagmus, alone or in combina-

tion with other neurological disorders. Described are many subtypes of SCA established with various gene mutations, although often phenotypic expression is quite similar. Most of them have a late start, but there are also beginning in infancy.

Introducing family case of genetically verified SCA13 identified a very rare mutation in a mother and her two children. SCA13 is an example of AD ataxia with early onset /usual PLC ataxias are a manifestation in later life/ by clinical manifestations in children with early onset, more severe and progressive ataxia compared to the mother, which is an example of anticipating the next generation.

KEY WORDS: cerebellar degenerative ataxia, autosomal dominant ataxia, autosomal recessive ataxia, spinocerebellar ataxia, genetic study

РЕЗЮМЕ

Церебеларните дегенеративни атаксии /ЦДА/ са хетерогенна група невродегенеративни заболявания. Характеризират се с церебеларна дисфункция в резултат на изолирана дегенерация на церебелума, неговите аферентни и еферентни пътища и добавяне на неврологични прояви от увреждане на ретините, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. Основната клинична характеристика на всички е церебеларната атаксия. Тя може да бъде вродена, с начало от детската възраст или по-късно като резултат на изяснен метаболитен и генетичен дефект или с неясна причина. Протичането е хронично-прогресиращо или интермитентно. Съществуват множество класификации на ЦДА, но за практиката е удобно разграничаването им на: Авто-

зомно-доминантни атаксии – с предимно късно начало; Автосомно-рецесивни атаксии – с предимно ранно начало; Спорадични/идиопатични атаксии с късно начало.

Спиноцеребеларните атаксии (SCA) са клинично и генетично хетерогенна група автосомно-доминантни заболявания, характеризиращи се с дегенерация на церебелума и обща клинична характеристика – атаксия, гизартрия и нистагъм, самостоятелно или в комбинация с други неврологични нарушения. Описани са много субтипове на SCA с установени различни генни мутации, въпреки че нерядко фенотипната изява е доста сходна. Повечето от тях са с късно начало, но има и такива с начало в ранна детска възраст.

Представяме фамилен случай на генетично верифицирана SCA13 с установена много рядка мутация у майка и двете и деца. SCA13 е пример за АД атаксия с ранно начало /обичайните АД атаксии са с изява в по-късна възраст/, като клиничната изява у децата е с по-ранно начало, по-тежка и прогресираща атаксия в сравнение с майката, което е пример за антиципация в следващото поколение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: церебеларни дегенеративни атаксии, автосомно-доминантна атаксия, автосомно-рецесивна атаксия, спиноцеребеларни атаксии, генетично изследване

ВЪВЕДЕНИЕ

Церебеларните дегенеративни атаксии /ЦДА/ са хетерогенна група невродегенеративни заболявания. Характеризират се с церебеларна дисфункция в резултат на изолирана дегенерация на церебелума, неговите аферентни и еферентни пътища и добавяне на неврологични прояви от увреждане на ретините, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. Основната клинична характеристика на всички е церебеларната атаксия (1). Тя може да бъде вродена, с начало от детската възраст

или по-късно като резултат на изяснен метаболитен и генетичен дефект или с неясна причина. Протичането е хронично-прогресиращо или интермитентно. Съществуват различни класификации, обусловени от многообразието на етиологията, патогенезата и генетичната характеристика. Кратката практическа класификация на церебеларните дегенеративни заболявания, съобразена с етиологията, възрастовото начало и начина на предаване на херeditарните атаксии, разделя ЦДА на три основни групи (1):

I. Автосомно-рецесивни атаксии: конгенитални, метаболитни, с нарушения в ДНК възстановяването и дегенеративни – предимно с ранно начало

II. Автосомно-доминантни - АД спиноцеребеларни атаксии (SCA) – изяснени 37 вида. Предимно късно начало, но при 11 от тях е възможно начало в детска възраст (Табл.1), а при други 12 – от юношеската възраст.

III. Спорадични /идиопатични церебеларни атаксии с късно начало.

SCA13 е рядка автосомно-доминантна атаксия, с установени мутации впротеш, кодиращ KCNC3 ген, разположен в 19 хромозома. Този ген кодира калий-зависим волтажен канал Kv3.3 (Фиг. 1), който е най-значимо представен в клетките на Пуркиние в малкия мозък. Заболяването се характеризира с изява на бавно прогресираща малкомозъчна атаксия с начало в детска възраст, гизартрия, нистагъм, забавено моторно и когнитивно развитие и понякога единични епилептични пристъпи или абсанси, по-рядко пирамидни рефлексни промени (3). Освен водещата церебеларна симптоматика във възрастта след 50 години се описват и други прояви – дисфагия, честите позиви за уриниране, брадикинезия. Още на възраст 2-3 години в МРТ на главен мозък обикновено се установява лека до умерена малкомозъчна атрофия, атрофия на ствола или на мозъчната кора е рядка находка. До сега са изяснени три мутации в гена, предизвикващи заболяване: R420H, R423H и F448L (2). Липсват сигурни данни дали

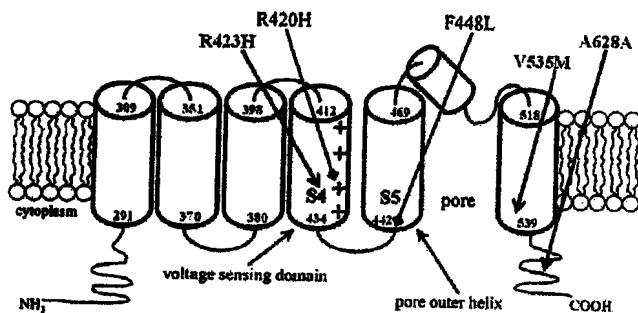
Таблица 1. АД Спиноцеребеларни атаксии с начало от детската възраст - гени/локуси, мутация, клинична характеристика (1)

SCA тип	Локус	Ген/протеин	Мутация	Клиника	Възраст в началото (г.)
SCA1 (OPCA)	6p22.3	ATXN1/ Ataxin 1	CAG повтаране	Пирамидна увреда, нистагъм, бавни сакади, полиневропатия, демениция, офталмоареаза	4-74
SCA2	12q24.13	ATXN2/ Ataxin 2	CAG повтаране	Бавни сакади, паркинсонизъм, невропатия, миоклонус, демениция, офталмоареаза	6-67
SCA3	14q32.12	ATXN3/ Ataxin 3	CAG повтаране	Екстрапирамиден синдром, спастичитет, нистагъм, офталмоареаза, полиневропатия, офталмоареаза	5-65
SCA7	3p14.1	ATXN7/ Ataxin 7	CAG повтаране	Пигментна ретинопатия, офталмоплегия, глухота, пирамидна увреда	0-76
SCA8	13q21	KLHL1AS/ Kelch-like 1	CTG повтаране	Сензорна невропатия с бавна прогресия	0-70
SCA12	5q32	PPP2R2B/ PPP2R2B	CAG повтаране	Тремор на ръцете и главата, паркинсонизъм, хиперрефлексия, демениция, полиневропатия	8-55
SCA13	19q13.33	KCNC3/ KCNC3	безсмислена	Забавено моторно развитие и умствена изостаналост	4-60
SCA11	-	-	-	Екстрапирамиден синдром, когнитивна увреда	6-30
-	-	-	-	Тезка сензорна невропатия, FA-подобна	1.5-39
-	-	-	-	Непрогресираща, семействена феминна	вродена

мутациите V535M, A628A, G263D и R366H, които също са съобщавани при пациенти със SCA13 могат да причинят самостоятелно това заболяване (3,4). На този етап няма достатъчен брой изследвани пациенти, за достигане на сигурни данни за генотипно-фенотипна корелация, но се наблюдават следните зависимости (7):

- р.Arg420His вариант /замяна на 420-то място на аргинин с хистидин/ - по-късно начало, бавна прогресия и епилептични пристъпи при някои от засегнатите;
- р.Arg423His вариант /замяна на 423-то място на аргинин с хистидин/ - начало в детството, бавна прогресия на атаксията и липса на интелектуален дефицит или леко умствено изоставане;
- р.Phe448Leu вариант /замяна на 448-мо място на фенилаланин с левцин/ - начало в детството, леко изоставане в двигателното развитие, по-оживени рефлексни, лека умствена изостаналост; най-чест!

В литературата са описани малък брой фамилен случаи на пациенти с доказани генни мутации за SCA 13. Във френско, 18-членно семейство е установена мутацията р.Phe448Leu, засягаща общо 8 от тях, като същите са били с ранна изява на атаксия и лек умствен дефицит. Мутацията р.Arg420His е описана във филипинско семейство с късно начало и бавна прогресия на атактичната симптоматика. При две семейства от европейски произход с ранно начало на атаксията е установена р.Arg423His мутация. Според отделни проучвания мутацията с.1268G>A, р.Arg423His е с честота от 0,19% до 0,33% от изследваните (3,4).



Фиг. 1. Калций-зависим волтажнен канал Kv3.3 при SCA13.

В проучване (3), обхванало 327 пациенти с фамилен или спорадична атаксия /около половината от изследваните/ са установени 12 типа нуклеотидни замени при 13 спорадични случая, 5 с данни за фамиленост и 2-ма пациенти с неясна фамиленост, като само замената на аргинин с хистидин се счита за причиняваща заболяването. Описаната при две европейски семейства замяна на аргинин с хистидин на 423-то място /KCNC3Arg423His/ се наблюдава и в това проучване като клинична изява с ранно начало на симптомите и бавна прогресия. Същата замяна на 20-то място /KCNC3Arg420His/ се асоциира и с изява на епилептични пристъпи, докато KCNC3Phe448Leu-мутацията е свързана по-скоро с лек умствен дефицит. Данните от това проучване показват, че въпреки напредъка в ДНК изследванията и установените при около 62% мутации, те не могат да се свържат със заболяването, защото са в

некодиращи участъци. В проучването е представено е семейство с установена мутация KCNC3Arg423His при майка и нейният син, а дъщерята няма тази мутация. Майката е проходила на около 14 месечна възраст, винаги е била по-тромава, нормален интелект, като на 48 год. възраст се установяват дизартрия, атаксия, лек хоризонтален нистагъм, по-живи рефлексни, няма сетивни нарушения; Синът на пациентката е проходил самостоятелно на около 8 год. възраст, има лек интелектуален дефицит (IQ=65) и епилептични припадъци от ранно детство, а на 17 год. възраст се представя с дизартрия, дизметрия, нистагъм. Дъщерята на пациентката няма тази мутация и на 15 годишна възраст е с нормален неврологичен статус. Както синът, така и дъщерята са носители на с.1257C>A варианта, който може да се обсъжда като влошаващ допълнително симптоматиката у сина.

В друго проучване (4), обхващащо 260 пациенти с фамиленост за атаксия мутация в KCNC3-гена е открита в едва пет случая, което потвърждава рядката честота на заболяването. Потвърждават се и данните за генотипно-фенотипната корелация за начало на изява на симптомите и протичането. Допълнително се обсъжда и извода, че мутациите р.Arg420His и р.Arg423His водят до формиране на нефункционална субединица в gena и оттам до негативен ефект, свързан с началото на заболяването, като р.Arg423His е със силно, доминантно негативен ефект и поради това с по-ранно начало на заболяването при носителите на тази замяна.

ЦЕЛ

Представяне на фамилен случай на генетично верифицирана SCA13 с ранно начало при майка и двете и деца, с установена много рядка мутация с.1268G>A, р.Arg423His в екзон 2 на KCNC3 gena при тримата болни.

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИТЕ СЛУЧАИ

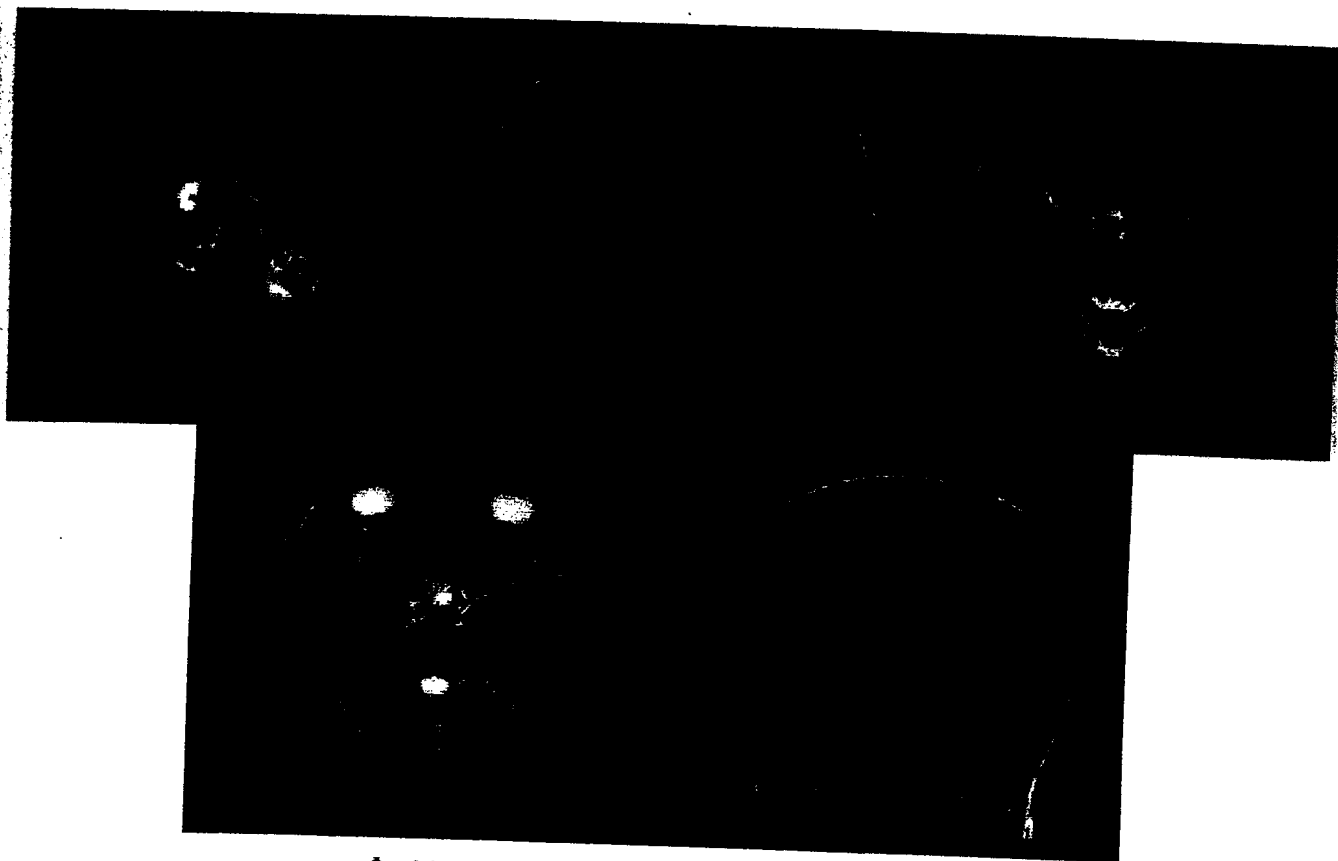
Р.К.М. на 31 год. /И.З.№9995 от 2014 год./ - майка

Анамнеза: Родена от нормална бременност и раждане, проходила на 1 г. 2 месечна възраст, била нестабилна, залитаала и често падала. С данни за два припадъка в хода на фебрилитет в ранна възраст и един без фебрилитет на 7 годишна възраст. Поради персистиращо залитане при ходене и промяна в говора също от ранна детска възраст консултирана в НО на УМБАЛ „Александровска“, където описани дискоординационен палео- и неocereбеларен синдром, пирамидни белези в долни крайници, ЕМГ-промени. Магнитно-резонансната томография (МРТ) на главен мозък с данни за малкомозъчна атрофия.

Неврологичен статус: Церебеларен синдром със статична и локомоторна атаксия; носопозалячна и колянно-стъпална проба с двустранна дизметрия, интенционен тремор; дисдиадохокинезия; симптом на Ромберг - залита при отворени и затворени очи; скандиран говор. Рефлексни - сухожилни и надкостни по-живи в долни крайници, без сигурни патологични. Походка - атактична. Останалият статус без отклонения.

С.А.С. на 3 год. 6 мес. /И.З. №5368 от 2014 год./ - първо дете в семейството

Анамнеза: Роден от първа патологична бременност,



Фиг. 2. Малкомозъчн хипотрофия при момче на 3 г. 6 месеца (С.А.С.)

протекла с кървене в 7 м.л., роден по оперативен механизъм по индикации на майката, с тегло 3600 грама, без данни за асфиксия, гладък неонатален период. Проходил самостоятелно на 1 г. 3 месечна възраст като бил нестабилен и залита въл всички посоки, често падал. На 2 год. възраст хоспитализиран в СБАЛДБ (21.01.-26.01.2013 год.), с рано където описана локомоторна атаксия, установени понижени стойности на IgA и IgG, СЕА и а-FP - в норма, ЕМГ без данни за засягане на периферен двигателен неврон, нормална скорост на провеждане по двигателни и сетивни нерви, изключена Атаксия - телеангиектазия и болест на Фридрайх. Проведени са 2 МРТ на главен мозък, втория от 16.06.2014 год. с данни за малкомозъчн хипотрофия (Фиг. 2).

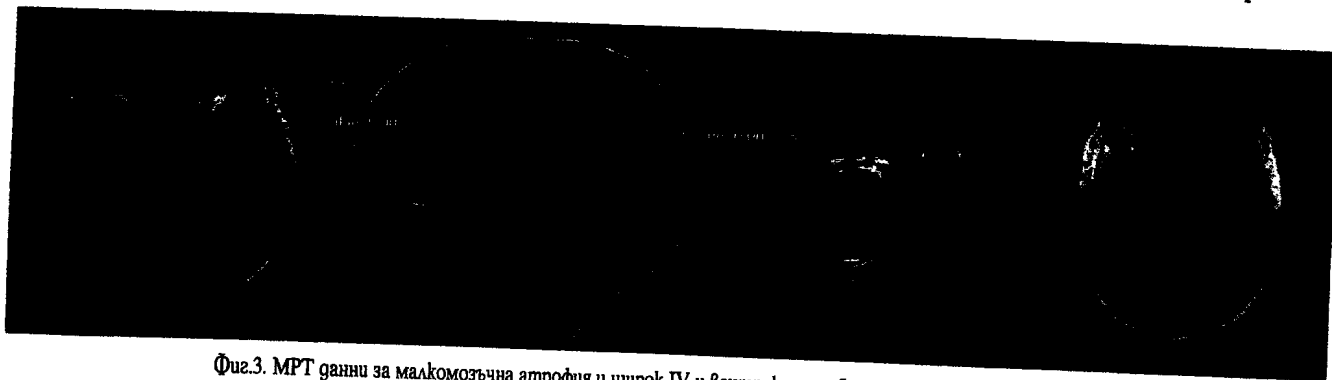
Неврологичен статус: ЧМН-конвергентен страбизъм. Не се установяват парези, запазен мускулен тонус. Сухожилни и надкостни рефлексии - умерено живи, симетрични, намек за рефлекс на Бабински двустранно. Координация и походка - церебеларен синдром с изява на статична и локо-

моторна атаксия, двустранен интенционен тремор, скандиран говор. При проба на Ромберг залита при отворени и затворени очи. Сетивност не се изследва; контролира тазови резервоари. ВКФ - норма Интелект - в норма.

К.А.С. на 2 год. 1 мес. /И.З. №9922 от 2014 год./ - второ дете в семейството

Анамнеза: Родено с тегло 3550 г от втора патологична бременност, протекла със заплашващ аборт през първия месец и раждане цезарово сечение, без данни за асфиксия. Постигната задръжка на главата, обръщане навреме. В седнало положение се олюлявал и треперел, но не е проходил самостоятелно до 2 г. При подкрепа за една ръка залита въл всички посоки и падал. Според семейството има известно засилване на неустойчивостта. Коригирана рефракционна аномалия + 4 Д. МРТ на главен мозък - по-широк IV-ти вентрикул и атрофични церебеларни фолици (Фиг. 3).

Неврологичен статус: ЧМН - конвергиращ страбизъм,



Фиг.3. МРТ данни за малкомозъчна атрофия и широк IV-и вентрикул при братчето на 2 г. 1 месец (К.А.С.)

не отклонява очните булби на страни, но при поглед със всяко око поотделно очните булби се отклоняват в пълен обем; Двигателна дейност - извършва активни и пасивни движения в пълен обем; Мускулен тонус - намален; Сухожилни и надкостни рефлекс - умерено живи, двустранно еднакви, намек за Бабински двустранно; Координация и походка - церебеларен синдром с изразена статична и локомоторна атаксия: в седнало положение неустойчив, залита; локомоторна атаксия в прав стоеж застава на широка основа, неустойчив, залита във всички посоки, походка - невъзможна самостоятелно, ходи с помощ подкрепя; Сетивност - не може да се изследва; ВКФ - норма; Тазови резервоари - не контролира.

Обсъждане: Представя се рядък, фамилен случай на SCA13 с характерна клиника - ранно начало на церебеларен синдром и дискретни пирамидни белези, с антиципация в следващото поколение, т.е. с атаксия с по-тежка изява и по-ранно начало и известна прогресия при децата на засегнатата, относително нормално интелектуално развитие и МРТ данни за малкомозъчна атрофия и при тримата пациенти. В описаното от нас семейство е установена изключително рядка мутация - с.1268G>A, р.Arg423His в екзон 2 на KCNC3 гена, описана при единични фамилии (3,4). Клиничната изява при нашите пациенти е сходна с описаните до момента случаи с установена същата мутация (7,8,9).

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, В. 9.4 Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология. Ив. Миланов, Медицина и физкултура, София 2012, 700-718

2. Börrigter, M. New Mutations in KCNC3 and their functional effect in spinocerebellar ataxia 13. University of Groningen, 2013, 1-21.
3. Figueroa, K., Waters M., Garibyan V., Bird T. Frequency of KCNC DNA Variants as Causes of Spinocerebellar Ataxia 13 (SCA13). PLOS, 2011, 6, 3, 17811.
4. Figueroa K., Minassian N., Stevanin G., Pulst S. KCNC3: Phenotype, mutation, channel biophysics - a study of 260 familial ataxia patients. NIH Public Access 2010, 31, 2, 191-196.
5. Herman-Bert, A., Stevanin, G., Netter, J.C., et al. Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. Am. J Human Genetics, 2000, 67, 229 -235.
6. Minassian, N.A., Lin, M.C.A., Papazian, D.M. Altered Kv3.3 channel gating in early onset spinocerebellar ataxia type 13. Journal Physiology, 2012, 590, 7, 1599-1614.
7. Stevanin, G., Durr, A., Spinocerebellar ataxia with mental retardation (SCA13). The Cerebellum 2005, 4, 43-46.
8. Pulst St. Dep of Neurology, University of Utah. Spinocerebellar Ataxia Type 13. s.l. Gene Reviews. NCBI Bookshelf, 2012, NBK1225.
9. Waters, M.F., Fee, D., Figueroa, K.P. et al. An autosomal dominant ataxia maps to 19q13: Allelic heterogeneity of SCA13 or novel locus, 2005, Neurology, 65, 1111- 1113.

Адрес за кореспонденция:

д-р Мая Колева,
Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св.Наум“,
София 1113, ул. „Д-р А.Русев“ 1,
e-mail: maya_m_koleva@abv.bg

Dr. Maya Koleva,
Clinic of child neurology,
UMHATNP „St. Naum“,
1113 Sofia, 1 „Louben Roussev“ str.,
e-mail: maya_m_koleva@abv.bg

ЗА БОЛЕСТТА И СИНДРОМА „МОУАМОУА“

М. Колева¹, В. Божинова^{1,3}, Н. Топалов^{2,3}

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св.Наум“ София

² Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП „Св.Наум“ София

³ Медицински Университет - София

„MOYAMOYA“ DISEASE AND „MOYAMOYA“ SYNDROME

M. Koleva¹, V. Bojinova^{1,3}, N. Topalov^{2,3}

¹ Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“ Sofia

² Department of radiology, UMHATNP „St. Naum“ Sofia

³ Medical University - Sofia

ABSTRACT

“Moyamoya” is a rare cerebrovascular disease, characterizes by progressive stenosis and occlusions of the terminal parts of

both internal carotid arteries, proximal participants of the middle and / or front brain arteries and the formation of abnormal collateral vascular network in the base of the brain. As a result of this is a reduction in cerebral blood flow, which leads to the appearance of the typical clinical manifestations of cerebral ischemia and hypoxia. Most frequent in childhood are transient ischemic attack (TIA) and cerebral infarction, migraine-like headache and epileptic seizures.

Distinguished disease “Moyamoya” of unclear origin (idiopathic) and syndrome “Moyamoya” (moyamoya-like vasculopathy). In idiopathic cases are described in familial cases around 9% of cases, while a vast majority of mutations have been identified in the 3, 4, 8, 10, 17 and 21 chromosomes. Upon pathoge-

1
2017

Пегу

www

Новото поколение млека за кърмаче

Юнивързални проучвания до
fermentum* + GOS** в мл

- ✓ Безопасност: адекватен
- ✓ Ползи: значително нам

ПЕГУ
НА

► Про
че б
Пре

Безопасно
съвет от

Случай на Атаксия-телеангиектазия у 5-годишно момиче с не-Ходжкинов лимфом

М. Колева¹, В. Божинова^{1,2}, А. Савов³

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ - София

² Медицински Университет - София

³ Национална Генетична Лаборатория

Ключови думи: Атаксия-телеангиектазия (Синдром на Louis-Bar), конюнктивални телеангиектазии, дефицит на IgA, ATM ген, неоплазия, магнитно-резонансната томография (МРТ)

ВЪВЕДЕНИЕ

Атаксия-телеангиектазия (АТ), позната още като синдром на Louis Bar принадлежи както към групата на автосомно-рецесивните церебеларни дегенеративни атаксии, така и към неврокутанните синдроми. Заболяването е с комплексно, мултисистемно засягане (фиг. 1) и с обичайно начало около 1-2годишна възраст (4). Протича с бавно прогресираща церебеларна атаксия, хореоатетоза, дизартрия, окуломоторна апраксия, мускулна хипотония, а на по-късен етап е възможна изява и на полиневропатен синдром с отслабване на сухожилните рефлексии. Характерни са телеангиектазиите по конюнктиви и кожа, както и имунен дефицит поради намалени IgA, IgE, което от своя страна води до рецидивиращи инфекции (основно отити, синусити, бронхити и пневмонии). При някои се добавят и ендокринологични прояви с изява на диабет или овариална дисфункция (1,2). Пациентите с АТ са с повишена хромозомна нестабилност, висока чувствителност към йонизиращи лъчения и предиспозиция към различни неоплазии. Заболяването е с данни за дегенерация и атрофия на церебелум, предимно за сметка на загуба на клетките на Purkinje и вранулираните клетки.

ИСТОРИЯ

Първите описания на заболяването са на Syllaba и Nepper от 1926г., а 15 години по-късно, през 1941г. Louis Bar описва белгийско дете с церебеларна атаксия и кожни телеангиектазии. Освен тях Boder, Sedgwick и Wietmond през 1957 г. описват аутопсионни данни за неврологично засягане и характерни синопулмонални прояви при такива пациенти. През 1995 г. е установен ATM генът в 11 хромозома.

ГЕНЕТИКА

АТ е невродегенеративно заболяване, причиняващо се от повече от 600 вида инактивиращи мутации в ATM ген, разположен в 11 хромозома - 11q22-23. Генът кодира ATM протеин (серин/треонин киназа), принадлежащ към групата на киназите /фосфатидилинозитол-3-киназа/, имащ ключова роля в контрола на клетъчния цикъл, интрацелуларния протеинов транспорт и ДНК възстановяването (9,11,22). Относително чести са и транслокациите между 7 и 14 хромозома (3). Дефектният ATM се

счита, че може да е отговорен за клетъчна смърт засягаща както нервната система, така и тимуса и съдови ендотел. Мутациите в този ген водят до синтез на нефункционален протеин или до липса на синтез; което е и във връзка с генотип-фанотипните корелации при това заболяване и началото и тежестта на изявата на клиничната картина (10,14,24). Въпреки, че в късните етапи повечето от засегнатите пациенти се представят с подобни клинични прояви е възможна и значителна интрафамилна хетерогенност на проявите чрез засегнатите представители в дадено семейство (19).

КЛИНИЧНА МАНИФЕСТАЦИЯ

Заболяването е с честота около 1/100 000, а 1,4-2% от общата популация е с хетерозиготно носителство. Основен начален признак е бавно прогресиращата атаксия, с изява на около 1-2 годишна възраст. При някои от децата правят впечатление особени покличания на главата и тялото (титубация). Около 3-6 годишна възраст обичайно се изявява и вторият основен белег - окуло-кутанните телеангиектазии. Въпреки това, има различия в хода и протичането на заболяването по отношение на възраст на изява и прогресия на основните клинични симптоми, което дава основание на някои автори да обособят 4 типа на заболяването:

- Тип I класическа изява на болестта с всички описани симптоми
- Тип II липват някои от класическите белези, но има радиочувствителност
- Тип III изява с класически белези, но без радиочувствителност
- Тип IV има само някои класически белези, липсва радиочувствителност

Атипичните форми на протичане са редки, но изискват както допълнителни лабораторни изследвания, така и генетично изследване. Според честотата и тежестта на респираторните инфекции пациентите също се класифицират в 3 подгрупи.

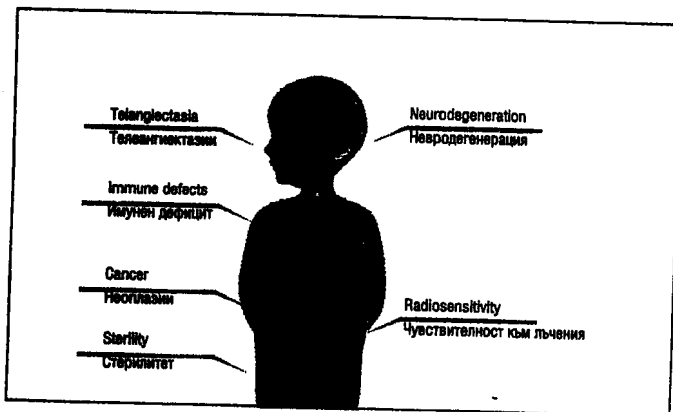
Неврологична симптоматика

Основен симптом на заболяването е прогресиращата церебеларна атаксия. Децата могат да са навреме проходили, но със скоро изявило се залитане. Въпреки,

че тя е симптом с обичайно ранна изява може да остане незабелязана, като понякога може да се отгаде на недоизгледени двигателни умения, а понякога родителите съобщават, че детето е подобрило походката си. Не рядко при отчитане на атаксия и хипотония се поставя погрешно диагноза „детска церебрална парализа“ или „атаксия на Friedreich“, особено при липса на телангиектазии. Походката на засегнатите деца обаче някои автори сравняват като при „малки клоуни“. В проучване сред 70 болни атаксия се установява при 20% от децата до 1 г., при 65% до 2 г. и при 85% до 4 годишна възраст, като към 12-15 годишна възраст се достига до употреба на инвалидна количка за по-дългите разстояния. Дисинергия, интенционен тремор и миоклонии (23) могат да имат част от децата с напредване на възрастта, което затруднява училищните умения - писане, рисуване. Сухожилните рефлексни могат да са отслабени до липсващи, сетливостта обикновено е несмутена, но често се отчита мускулна хипотония. Хореоатетозите са по-характерни за по-възрастните деца. Характерно е и хипотоничното и масковидно лице при по-възрастните пациенти. При децата прави впечатление особено спокойно, тъжно или безизразно лице в контраст с веселото и будно излъчване, когато пациента се усмихва. Пръстите често извършват спонтанни движения. Окуломоторната апраксия предхожда телангиектазиите и прогресира във времето, със засягане на хоризонталните и вертикалните сакади, като се отчита разлика в проявите спрямо Фридрайховата атаксия, което може да служи в диференциално-диагностичен план. Поради нарушения контрол на очните движения пациентите могат да имат затруднения в четенето. Визусът не е засегнат. Малкочъзната дизартрия, характерни приведени настрани или напред пози и особен фациес са типични в детска възраст. При някои от децата се наблюдава изтичане на слюнка от устата. Интелектуалното функциониране е снижено в около 30% от болните, като останалата част могат да са с нормален интелект и много добра успеваемост в средното и висше образование.

Телангиектазии и кожно засягане

Телангиектазиите се появяват по-късно, във възрастта около 3-6 г. - разширени конюнктивални съдове, първо забелязващи се в ълните на двете очи, разположени хоризонтално в екваториалната област на конюнктивата към края на роговицата. Не рядко децата биват



Фиг. 1. Мултисистемно засягане при АТ

лекувани продължително за „конюнктивит“, но телангиектастичните съдове се забелязват на бяла основа (склера), за разлика от конюнктивита, където съдовете са на розова основа (7). Понякога телангиектазии могат да се появят по кожата и след продължителното и излагане на слънце. Преждевременно посивяване на косите и добиване на склеродермичен вид на кожата на лицето са също често наблюдавани признаци (25). Кожното засягане може да се манифестира с хипо- и хиперпигментни петна, кожна атрофия, пойкилодерма, актинодерматит, радиодерматит и преждевременно стареене; груви лезии - витилиго и кожни ярунломи, себорейен дерматит.

Склонност към канцерогенеза

Пациентите с АТ има значително повишен риск за канцерогенеза (около 38%), като при децата около 85% от неоплазмите са остра лимфоцитна левкемия (ОЛЛ) или лимфоми (13). Лимфоидните злокачествени заболявания при атаксия-телангиектазия са както с В-клетки и Т-клетъчен произход и включват не-Ходжкинов лимфом, лимфом на Ходжкин, както и няколко форми на левкемия. Нехт и Нехт, в анализ на 108 пациенти с АТ със 119 неоплазми, съобщават, че 31 (26%) от тях са солидни тумори с различен тип и местоположението - рак на стомаха, рак на въргата, медулобластом, базално-клетъчен карцином, рак на яйчника дисгерминома, хепатом, маточна лейомиома, рак на паротидната жлеза и рак на щитовидната жлеза. Отчита се и по-висок риск за неоплазия на въргата при хетерозиготни носители на АТМ-патологичен ген (6,21). По отношение на ЦНС са съобщени тумори включващи medulloblastomas, разнообразни форми на глиобластома и pilocytic астроцитом. Последващ риск при пациенти с атаксия-телангиектазия, диагностицирани с един вид тумор показва, че приблизително 25% от пациентите със солидни тумори впоследствие развиват неходжкинов лимфом или левкемия. С много малък риск от последващи неоплазми са пациентите, преобладавали от тумор лимфоидна произход. Поради високата чувствителност към йонизиращи лъчения при пациентите с АТ трябва много внимателно да се подбира метод на лечение на неоплазиите.

Имунодефицит

Между 60 и 80% от пациентите с АТ имат различен по тежест имуноен дефицит. Най-често се установяват ниски нива на един или повече класове имуноглобулини (IgE, IgA, или IgG подкласове, при високи нива на IgM), както и липса на отговор с производство на антитела след ваксинации. Обичайно тези пациенти са с рецидивиращи инфекции на горни и долни дихателни пътища, а пневмонията е често причина за летален изход. Имуният статус подлежи на регулярна преценка и при необходимост извършване на допълнителни ваксинации срещу пневмококи или грипни вируси и/или вливания на имуноглобулини. Децата с лимфопения са склонни да имат най-тежките патогенни варианти, най-ниски ензимни нива на АТМ киназата, най-тежките фенотипове, най-често срещаните синуопулмонални инфекции, и най-неблагоприятна прогноза (17,20).

Инфекции

За разлика от останалите заболявания, протичащи с имуноен дефицит при пациентите с АТ опортюни-

Под редакцията
на проф. ИВ. Миланов
и проф. Ст. Янчева

Медицина и физкултура

3.1.3.	Лептоспирозен менингит	377	9.1.6.	Врогени мускулни дистрофии и врогени миопатии	474
3.1.4.	Бруцелозен менингит	377	9.2.	Невролипидози и левкодистрофии – В.Божинова	476
3.2.	Енцефаломиелити – Д.Минчев	377	9.2.1.	Невролипидози	476
3.2.1.	Общи данни	377	9.2.2.	Левкодистрофии	479
3.2.2.	Вирусни полоенцефаломиелити	377	9.3.	Спинални мускулни атрофии – Б.Ишпекова	482
3.2.3.	ARBO вирусни енцефалити	380	9.3.1.	СМА инфантилен тип на Werding – Hoffmann	483
3.2.4.	Демиелинизиращи вирусни и вероятно вирусни енцефаломиелити	380	9.3.2.	Хронична спинална мускулна атрофия II тип – междинна форма	483
3.2.5.	Енцефалити при персистиращи и рекурентни херпесни вирусни инфекции	382	9.3.3.	Ювенилен тип на Wohlfart – Kugelberg – Welander (СМА III тип)	484
3.2.6.	Бавновирални невроинфекции от обичайни персистиращи вируси – В.Божинова	383	9.3.4.	Спинална мускулна атрофия на Aran – Duchenne	485
3.2.7.	Бавновирални енцефалопатии, причинени от необичайни персистиращи вируси. Трансмисивни спонгиозформени енцефалопатии (прионовни болести) – И.Велчева	389	9.3.5.	X-рецесивно унаследяване на спинална и булбарна мускулна атрофия с късно начало – заболяване на Koppedy	485
3.3.	Неврологични усложнения на HIV и СПИН – Ив.Миланов	392	9.4.	Церебеларни дегенеративни заболявания – В.Божинова	485
3.4.	Невролуес – Н.Делева	399	9.4.1.	Церебеларни дегенеративни атаксии с неизвестна етиология	488
3.5.	Невроборелиоза (лаймска болест)	402	9.4.2.	Диагноза, диференциална диагноза и лечение на ЦДЗ	492
3.6.	Микози на ЦНС – О.Григорова	404	10.	ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА – Ив. Миланов	
3.7.	Мозъчен абсцес – Н.Делева	407	10.1.	Паркинсонови синдроми	495
3.8.	Паразитози на нервната система – Т.Василева	410	10.2.	Хорея	542
3.8.1.	Ехинокок на мозъка	410	10.2.1.	Хорея на Huntington	525
3.8.2.	Мозъчна цистицеркоза	411	10.2.2.	Хорея на Sydenham	526
3.8.3.	Токсоплазмоза	412	10.2.3.	Хорея гравитарум	526
3.8.4.	Трихинелоза	413	10.2.4.	Системен lupus erythematosus и антифосфолипиден синдром	526
3.8.5.	Малария	413	10.2.5.	Бенigno наследствена хорея	526
4.	МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ДРУГИ ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ – Д.Георгиев		10.2.6.	Сенilна хорея	526
4.1.	Множествена склероза	417	10.2.7.	Съгово обусловена хорея	527
4.2.	Остър дисеминиран енцефаломиелит	427	10.2.8.	Други хореични синдроми	527
4.3.	Остър некротично-хеморагичен енцефаломиелит (остър хеморагичен левкоенцефалит на W. Hurst)	428	10.3.	Тикове	527
4.4.	Лечение на МС	428	10.4.	Болест на Wilson	529
5.	ТУМОРИ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА – Н.Делева ...	431	10.5.	Тремори	531
6.	МЕТАСТАТИЧНИ ТУМОРИ И ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ – Н. Делева		10.6.	Дистонии	533
6.1.	Метастатични тумори	439	10.6.1.	Първични (идиопатични) дистонии	533
6.2.	Паранеопластични синдроми	441	10.6.2.	Вторични дистонии	534
7.	ХИДРОЦЕФАЛИЯ – Н.Делева	446	10.7.	Дегенеративни заболявания с мускулна слабост и хипотрофия	535
8.	СМУЩЕНИЯ В РАЗВИТИЕТО НА НЕРВНАТА СИСТЕМА – В.Божинова		10.7.1.	Амиотрофична латерална склероза	535
8.1.	Врогени малформации на нервната система	450	11.	ЗАБОЛЯВАНИЯ НА НЕРВНО-МУСКУЛНОТО ПРЕДАВАНЕ – П.Стаменова, М.Миланова	
8.2.	Сирингомиелия и сирингобулбия	455	11.1.	Myasthenia gravis	538
8.3.	Минимална мозъчна дисфункция, разстройство на активността на вниманието; хиперкинетично разстройство на поведението (Attention deficit/hyperactivity disorder – ADHD)	456	11.2.	Lambert – Eaton синдром (LE)	543
8.4.	Детска церебрална парализа	458	11.3.	Ботулизъм	543
9.	НАСЛЕДСТВЕНИ БОЛЕСТИ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА И МУСКУЛИТЕ		12.	ЕПИЛЕПСИЯ – З.Захариев, Г.Ганева	
9.1.	Миопатии – И.Търнев	462	12.1.	Общи данни	545
9.1.1.	Наследствени миопатии	462	12.2.	Клинична картина: Епилептични пристъпи (кризи, прояви)	546
9.1.2.	Миотонични заболявания	470	12.3.	Епилепсии	548
9.1.3.	Недистрофични миотонии и периодични парализи	471	12.3.1.	Епилепсии, свързани с определена локализация ..	549
9.1.4.	Метаболитни миопатии	472	12.3.2.	Генерализирани епилепсии	550
9.1.5.	Имунни и възпалителни миопатии	473	12.4.	Диагностични методи	554
			12.5.	Еволюция и прогноза	554
			12.6.	Лечение на епилепсиите	554
			13.	НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО – М.Миланова	
			13.1.	Хиперсомнии	560
			13.2.	Инсомнии	563
			13.3.	Парасомнии	565
			13.4.	Нарушения на ритъма бодърост-сън	566

резултатите показват подобрене при пациентите. Лечение е поддържащо. Препоръчва се добро хранене, грижа за общото състояние на децата и активна лечебна физкултура.

Профилактика. Необходима е генетична консултация пренатална, постнатална и предклинична диагностика СМА.

Прогноза. Колкото по-рано започне заболяването, толкова по-бързо прогресира. В сравнение със СМА I и II е по-леко и прогресира по-бавно. Самостоятелната смърт се запазва по-дълго време. Инвалидизацията може настъпи по-късно.

4. Спинална мускулна атрофия на Aran-Duchenne

Заболяването е от дистален тип с хронична прогресивна спинална мускулна атрофия на възрастни.

Епидемиология. Рядка форма на СМА.

Патология. Обикновено унаследяването е автосомно рецесивно.

Патоморфология. Установява се дегенерация на предноговите клетки в гръбначния мозък, много рядко се наблюдават моторните ядра в моста и продълговатия мозък. Патологоанатомичните изменения са най-изразени в дисталните сегменти. При мускулна биопсия се установява дистална аксионна атрофия.

Клинична картина. Заболяването започва в зряла възраст. Проявява се със симетрична мускулна слабост, парези и фасцикулации в дисталните мускули на ръцете (extensor digitorum, flexor digitorum profundus, flexor digitorum superficialis, thenar и hypothenar), по-късно постепенно настъпват мускулите на предмишниците, раменете и гърба на мускулатура. Трънкусът и долните крайници са парезирани по-късно, без сетивни смущения и пирамидни пириформни симптоми. Стилило-радиалният рефлекс е отслабен или отсъства.

Диагноза се поставя въз основа на клиничните симптоми, генетичния анализ и ЕМГ изследване.

Диференциалната диагноза включва наследствените дистални мускулни невропатии на Charcot-Marie-Tooth, наследствените миопатии и вариант на амиотрофична латерална склероза със сравнително доброкачествено течение.

Изследвания. При ЕМГ изследване се отвеждат дистални аксионни и генервационни потенциали. При волево извършване на акционните потенциали са полифазни с увеличаване на времетраенето, повишени амплитуди; редуциран брой на двигателните единици, което показва дистална увреда.

Лечение. Няма специфично лечение.

Прогноза. Протичането на заболяването е бавно и прогресивно.

5. X-рецесивно унаследяване на спинална мускулна атрофия и булбарна мускулна атрофия с късно начало – заболяване на Kennedy

Заболяването започва по-късно с атрофии и слабост в дисталните мускули на раменния и тазовия пояс, лицето и гърба на мускулатура, прогресира бавно.

Патология. Честотата на разпространение е 1:10 000.

Патогенеза. Има X-рецесивно унаследяване (Хq 11-12). Боледуват мъжете, майките са носители. Болестта по полово свързан рецесивен път.

Патоморфология. Установяват се данни за дегенерация на предноговите клетки в гръбначния мозък, дегенерация на двигателните ядра на моста и продълговатия мозък, на задните коренчета и сетивните ганглии.

Клинична картина. Началото на заболяването е след 30–40-годишна възраст. Постепенно се развиват симетрични атрофии, предимно в мускулите на раменния и тазовия пояс, на бедрата и подбедриците, на трънкуса, лицето и езика. Установява се симетрично изразена проксимална мускулна слабост на ръцете и краката, която се разпространява в лицето и булбарната мускулатура. Болните чувствуват умора при ходене, затруднение при тичане и качване по стълби, трудно се изправят от клекнало положение. При някои болни настъпва смущение в гълтането, речта става неясна, развива се булбарна парализа. По-късно се появяват дисфагията и дизартрия. Често се наблюдават фасцикулации около очите, на езика или са генерализирани по мускулите на цялото тяло. Появяват се и болезнени мускулни крампи, предимно в т. gastrocnemius. При някои болни се установява фин тремор на ръцете (постурален или интенционен), който най-вероятно се дължи на мускулна слабост поради хронична генервация. Наричат го още псевдо-тремор при хроничната генервация. Сухожилните и надкостните рефлексии са отслабени в ръцете и липсващи в краката. Сетивността е запазена. Интелектът е съхранен. Увеличени са стойностите на кретинкиназата. В 50 % от болните се установява гинекомастия.

Диагноза се основава на клиничните особености – късно начало с прогресивна проксимална спинална и булбарна мускулна атрофия, ЕМГ изследване и биопсия.

Диференциална диагноза. На първо място трябва да се имат предвид амиотрофична латерална склероза и спинална мускулна атрофия тип Kugelberg-Welander. Диагноза се поставя най-сигурно чрез генетичното изследване.

Изследвания. При ЕМГ се установяват фасцикулации, генервация, комплексни репетитивни залпове. Редуциран е броят на двигателните единици, които са с удължено времетраене и повишени амплитуди – израз на предногова увреда. Скоростта на провеждане по двигателните влакна е в норма или е леко забавена. Намалени са амплитудите на сетивните нервни потенциали, независимо че клинично сетивността е запазена. При биопсия се доказва аксонопатия. Креатинкиназата в сѐрума може да се повиши над 10 пъти от нормата.

Лечение. Няма специфично лечение за заболяването.

Прогноза. Протичането на заболяването е хронично прогресиращо. Леталният изход настъпва вследствие на интеркурентни заболявания.

9.4. ЦЕРЕБЕЛАРНИ ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Церебеларните дегенеративни заболявания или атаксии (ЦДЗ, ЦДА) са хетерогенна група от невродегенеративни заболявания. Те се характеризират с церебеларна дисфункция в резултат на изолирана дегенерация на церебелума, неговите аферентни и еферентни пътища и добавяне на неврологични прояви от увреждане на ретините,

и главните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчен ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. Характеристиката на заболяването е наследствена клинична характеристика на заболяването - **хередитарна атаксия**. Тя може да бъде вродена, с началото в детската възраст или по-късно като резултат от метаболитен и генетичен дефект или клинична форма - **хередитарна атаксия**. Протичането е хронично-прогресиращо или интермитентно.

Причините в класифицирането на ЦДЗ са обусловени от многообразието на етиологията, патогенезата, генетичната характеристика (различен тип на унаследяване, множество генни дефекти, различна фенотипна експресия при еднакъв генотип или фенотипно припокриване на различните ЦДЗ), съчетание на церебеларна атаксия с увреждания и на други структури от централната и периферната нервна система и наличието на спорадични случаи. ЦДЗ включват **хередитарните атаксии** със сигурен генетичен дефект, автосомно-доминантно (АД), автосомно-рецесивно (АР) и Х-рецесивно унаследяване и **не-хередитарни атаксии** (идиопатични или спорадични случаи). Молекулярната биология и генетиката, невроеобразяващите и неврофизиологичните изследвания допринасят за по-прецизното класифициране, типизиране и диференциране на ЦДЗ. При класификациите на ЦДЗ са използвани различни критерии - патологоанатомична характеристика, изяснена или неизяснена етиология, метаболитен и генетичен дефект, начин на унаследяване, клинична характеристика с определено възрастово начало (детски, ювенилни форми с начало преди 20 г. и форми при възрастни), преобладаващ основен синдром и асоциирани синдроми (церебрални, екстрапирамидни, мозъчно-стволови, перифернонервни).

Кратката практическа класификация на церебеларните дегенеративни заболявания, съобразена с етиологията, възрастовото начало и начина на предаване на хередитарните атаксии, включва следните 3 основни групи ЦДЗ:

- **Конгенитални (инфантилни) хередитарни дегенеративни атаксии**, които се съчетават с умствена изостаналост, вродена катаракта, аниридия, абнормни очни движения, спастицитет, микроцефалия, хиперпнея.

- ✓ **Синдром на Jobert**. Характеризира се с вродена вермисна хипоплазия, умствена изостаналост, абнормни очни движения, епизодична хиперпнея и АР предаване.

- ✓ **Синдром на Marinesco - Sjogren**. Установен е генен дефект в 5q31 и АР предаване. Характеризира се с церебеларна атаксия, микрофтальмия, вродена катаракта, скелетни аномалии и умствено изоставане. Възможни са и пигментен ретинит, аниридия, мигриза, миопатия, бъбречни и хематологични заболявания. Установява се малкомозъчна атрофия, засягаща вермиса, малкомозъчната кора със загуба на клетките на Purkinje, грануларните клетки и глиоза на $pucl_1$, dentatus.

- ✓ **Синдром на Gillespie**. Налице е умствена изостаналост, частична аниридия с неизяснено или АР предаване.

- **Хередитарни церебеларни дегенеративни атаксии с известен метаболитен дефект:**

- ✓ **Интермитентни ЦДА при метаболитни заболявания с Х-свързано или АР предаване**. Клинично се манифестират в ранна или по-късна детска възраст, с рецидивиращи епизоди на атаксия със или без сомнолентност и повръщане, които продължават дни или

седмичи. Често се провокират от фебрилитет, дефицитно хранене и грешки в диетата.

- **Хиперамонемия**. Причинява се от различен по степен дефицит на един от 6-те ензими на урейния циклус - карбамилфосфат-синтетаза, орнитин-транскарбамиллаза, аргининсукуцинат-синтетаза, аргининсукуцинат-лиаза, аргиназа, N-ацетилглутамат синтетаза. Нарушава се превръщането на амоняк в урея. В действителност от ензимния дефект се установяват различни оксидни киселини ацидурия, цитрулинурия, хипераргининемия, хиперамонемия. Неонаталната форма се изяснява с безапелитен повръщане, сомнолентност, хиперпнея, хипотония, респираторна алкалоза, епилептични припадъци, кома. При частичен, ензимен дефицит заболяването започва в детско-юношеска възраст с епизоди от сомнолентност, повръщане, атаксия и епилептични припадъци. Установява се хиперамонемия, а при МР - мозъчен оток.

- **Аминоацидурии**: болест на Hartnup (генен дефект в 5p15), интермитентна разклонено-вершинна кетонацидурия или урина с гъх на кленов сироп (генен дефект в 19p13) изоваерианова ацидемия, гама-глутамила-цистрин синтетазен дефицит, други аминокислотични и органични ацидопатии. От кърмаческа възраст епизодично при фебрилитет, свърхконсумация на белтъци или други грешки в диетата се развиват интермитентни епизоди от ацидоза или кетоза и хиперамонемия. Протичат със сомнолентност, повръщане, атаксия. Възможна е и умствена изостаналост.

- **Нарушения на пируватния и лактатния метаболитизъм**: пируват дехидрогеназен дефицит; пируват-карбоксилазен дефицит; синдром на Leigh - субакутна некротична енцефаломиелопатия. Характеризира се с множествени симетрични некротични лезии в мозъчния ствол, базалните ганглии, таламуса, малкия и гръбначния мозък и зрителните нерви. Установен е дефицит в пируват дехидрогеназния комплекс, цитохром С оксидо-редуктаза и цитохром С оксидо-редуктаза. Атака се дължи на митохондриалната транспортна ДНК. Заболяването рецидивиращо и започва най-често в кърмаческа възраст и рядко по-късно. Протича с адинамия, безапелитен хипотония, сомнолентност, повръщане. Най-характерни прояви са ритъмните разстройства на дишането (хипервентилация), нуклеарната или супрануклеарната парализа с лезии на биебизагелни нерви или парализа, палеocereбеларната атаксия, интенционен тремор, екстрапирамидните хиперкинезии (хорея, дистония), слепота, пигментната дегенерация на ретината и епилептичните припадъци. В кръвта се установяват повишени стойности на лактат и пируват. При КТ и МРТ се намират множествени лезии в мозъчен ствол, базалните ганглии, таламуса, малкия и гръбначния мозък.

- ✓ **Прогресивни (неинтермитентни) ЦДА**: **Abetalipoproteinemia (синдром на Bassen-Kornfeld)** (**neuroacanthocytosis**). Заболяването е наследствено и генен дефект в 4q22-23, обуславящ липидния дефицит на мастната абсорбция. Включват се малаксия и Vit. E. Характеризира се с акантоцити, хипохолестеролемия, снижени нископлътни липопротеини, прогресираща дегенерация на зрениелни стъбци, полиневропатия, умствена изостаналост, пигментна дегенерация на ретината. Започва от ранно детство с прояви на цроликация (очарни слезови повръщане и телесна хипотрофия. Между 5 и 10 години

Забавяването започва между 5 и 15 г., с разбитие на пусменен ретинит, прогресивна възрастна офталмопатия, забавяване сундром, миопатен сундром, с начало в шипите и проксимални мускули на горни крайници и сръгчен AV блок. Възможно е сакарната, глухота, хипотоза, ендокринопатии, ренална тубуларна дисфункция и забавен растеж. Установяване се повдигне аутоантитела към гемаглобин, нормална или повишена серумна креатининова азотемия, променливи в зрелостта в предизвикателни тестове и разкъсани червени кръвни клетки.

MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibres), мускулната дисопсия. Мускулно-генетична епилепсия с разкъсани червени влакна. При около 80% от случаите са установени точкови мутации в гена на tRNA^{lys} ген и гръди мутации. Характеризира се с микоконус, микоконична епилепсия, прогресивна мактомолична атаксия, миопатия с начало в гетска или юношеска възраст. Възможно е и глухота, амрофия на п. opticus, прогресивна възрастна офталмопатия, периферна невропатия и миопия.

• **Церебрални генетични атаксии с неизяснена етиология:**

✓ **Автомно-рецесивна церебрална генетична атаксия с ранно начало:**

От обикновен тип (синдром на Рамсей Хинд) - cerebellaris myoclonica, сундром на Ramsey Hunt).
✓ **Автомно-гомична атаксия с атаксия мип** (АД типна церебрална атаксия, SCA) - автоматна церебрална атаксия мип (Holmes) (церебрално-окулярна амрофия или кортикална церебрална генетична атаксия, SCA 5, SCA 6).

✓ **Автомно-гомична церебрална атаксия:** от обикновен тип: Tun 1 - мип Menzel (SCA 4, SCA 6), мип II с невропатична генетична атаксия (SCA 7); мип III със забавени сакули (SCA 2) от необикновен тип: бовест на Machado - Jo-seph (SCA 3); генморфологична аутоантителна атаксия; сундром на Gerstmann - Straussler; периферична автоматна гомична церебрална атаксия.

✓ **Автомно-рецесивна церебрална генетична атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.
✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.

✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.
✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.

✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.
✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.

✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.
✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.

Забавяването започва между 5 и 15 г., с разбитие на пусменен ретинит, прогресивна възрастна офталмопатия, забавяване сундром, миопатен сундром, с начало в шипите и проксимални мускули на горни крайници и сръгчен AV блок. Възможно е сакарната, глухота, хипотоза, ендокринопатии, ренална тубуларна дисфункция и забавен растеж. Установяване се повдигне аутоантитела към гемаглобин, нормална или повишена серумна креатининова азотемия, променливи в зрелостта в предизвикателни тестове и разкъсани червени кръвни клетки.

MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibres), мускулната дисопсия. Мускулно-генетична епилепсия с разкъсани червени влакна. При около 80% от случаите са установени точкови мутации в гена на tRNA^{lys} ген и гръди мутации. Характеризира се с микоконус, микоконична епилепсия, прогресивна мактомолична атаксия, миопатия с начало в гетска или юношеска възраст. Възможно е и глухота, амрофия на п. opticus, прогресивна възрастна офталмопатия, периферна невропатия и миопия.

• **Церебрални генетични атаксии с неизяснена етиология:**

От обикновен тип (синдром на Рамсей Хинд) - cerebellaris myoclonica, сундром на Ramsey Hunt).
✓ **Автомно-гомична атаксия с атаксия мип** (АД типна церебрална атаксия, SCA) - автоматна церебрална атаксия мип (Holmes) (церебрално-окулярна амрофия или кортикална церебрална генетична атаксия, SCA 5, SCA 6).

✓ **Автомно-гомична церебрална атаксия:** от обикновен тип: Tun 1 - мип Menzel (SCA 4, SCA 6), мип II с невропатична генетична атаксия (SCA 7); мип III със забавени сакули (SCA 2) от необикновен тип: бовест на Machado - Jo-seph (SCA 3); генморфологична аутоантителна атаксия; сундром на Gerstmann - Straussler; периферична автоматна гомична церебрална атаксия.

✓ **Автомно-рецесивна церебрална генетична атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.
✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.

✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.
✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.

✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.
✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.

✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.
✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.

✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.
✓ **Автомно-рецесивна церебрална атаксия с късно начало**
Автомно-рецесивна церебрална атаксия.

ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви не са напълно изяснени, но са подобни на другите дегенеративни заболявания. Установени са редица генетични дефекти, които причиняват промени в ядрените и митохондриални белтъци (ataxin, aprataxin, senataxin, frataxin) и клетъчния метаболизъм.

Автомно-доминантно свръхмерно повторение е най-често изяснен генен дефект при ЦДЗ. При атаксията Friedreich се повторя триплетта гуанин-агенин-агенин (GAA) във frataxin гена. Повторението на триплетта цитозин-агенин-гуанин (CAG) е причина за 6 от автосомно-доминантните церебеларни атаксии – спиноцеребеларните атаксии (SCA) 1,2,3,6,7 и 17. Той се експресира като поли-Q последователности в протеини, установен и при Хънтингтоновата хорей и спиналната мускулна атрофия. Агрегати от Ubiquitin-поли-Q последователности се установяват в ядрата на невроните при SCA 1,2,3,7 и 17 и в цитоплазмата при SCA 2 и се обсъжда тяхната клетъчна токсичност и възможността за предизвикване на невронална смърт.

Нарушение и прекъсване на процесите на транскрипция са установени при SCA-7 (OPCA-III с макулна дегенерация) поради дефицит на ataxin – 7, който е необходим за нормалната транскрипция.

Митохондриалната дисфункция и оксидативният стрес са основни патогенезни звена при атаксията на Friedreich, атаксията с vit. E дефицит и някои АД спиноцеребеларни атаксии (оливопонтocereбеларни атрофии). Свръхмерното повторение на GAA във frataxin гена супресира генната експресия на протеина frataxin-митохондриален матриксен протеин. Дефицитът му води до натрупване на желязо, нарушена функция на митохондриалните дихателни вериги, повишаване на свободните радикали, оксидативен стрес и клетъчна смърт. Мутацията в α -токоферол трансфер протеиновия ген при атаксията с vit. E дефицит също причинява митохондриална дисфункция и оксидативен стрес.

Дефектен интрацелуларен калциев метаболизъм. При SCA 6 екстремната CAG повторяемост в CaCNA1A ген, кодиращ α -субединицата на волтажно-зависимите Ca^{2+} канали от P/Q тип, води до увреда на нормалната функция на Ca^{2+} канали, успоредно с натрупването на поли-Q-агрегати в цитоплазмата на невроните.

Дисрегулация на фосфорилирането настъпва в резултат на CAG повторяемости при SCA 12 и SCA 14. Нарушават се функциите на гени, кодиращи мозъчно-специфични регулаторни субединици на протеинни серин/треонин фосфатази, регулиращи фосфорилирането на голям брой клетъчни процеси, включително калциево-чувствителни сигнализиращи пътища.

Увреда на аксоналния транспорт. Цитоплазмените поли-Q-съдържащи протеини увреждат аксоналния транспорт и довеждат до гендритна или аксонална патология и невронална дисфункция.

Увреда на ДНК възстановяването е основната патогенеза при Ataxia-teleangiectasia и Ataxia-teleangiectasia-подобните синдроми (атаксия с окуломоторна апраксия тип I и тип II) поради мутации в ДНК възстановяващите протеини, дефект в протеинкиназа със серин/треонинкиназна активност, отговорна за възстановяването на дефектната ДНК.

Увреда на Ubiquitin-протеазомни пътища. Поли-Q-белтъчните агрегати увреждат протеиновия клирънс и протеолитичния капацитет, необходим за поддържане на

нормалната клетъчна протеинова хомеостаза. При разграждането на поли-Q-белтъците в протеозомите се натрупват поли-Q-фрагменти. Ataxin-3 е поли-Ubiquitin-свързан протеин с директна роля в протеиновия клирънс. Дефицитът му при SCA-3 (болест на Machado-Joseph) нарушава протеиновия метаболизъм.

Понижение на глутаматгехидрогеназната активност е установена в левкоцити и фибробласти на пациенти със АД и спорадични случаи на оливопонтocereбеларна атрофия, но значението на този факт е неясно.

9.4.1. Церебеларни дегенеративни атаксии с неизвестна етиология

• Автосомно-рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии с ранно начало

Проявяват се преди 20-годишна възраст. Разделят се на автосомно-рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии (АРЦДА) от обикновен тип (спиноцеребеларни атаксии) с хипо- или арефлексия (атаксия на Friedreich) и от необикновен тип – ЦДА с ранно начало, запазени или повишени рефлексии и ЦДА с миоклонус епилепсия (синдром на Ramsay Hunt).

✓ **Автосомно-рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии от обикновен тип (спиноцеребеларни атаксии) с хипо- или арефлексия – атаксия на Friedreich (ФА), болест на Friedreich)**

Епигенетология. Атаксията на Friedreich е най-честата херeditарна атаксия. Заболемостта ѝ е 2/100 000, честотата на генно носителство е 1:100.

Етиология. Фридрихова атаксия е резултат от мутация във FRDA гена в 9 хромозома (9q12-21.1). Генът съдържа 7 ексона и е отговорен за синтеза на протеин frataxin. При 98% от случаите мутацията е повторение на триплетта гуанин-агенин-агенин (GAA) между 800 и 1000 пъти в първия интрон на гена. Нормално повторението на триплетта е от 7 до 22 пъти, а фенотипно заболяването се проявява при повтаряне над 90 пъти. Описани са 17 точкови мутации в единия алел и със свръхмерно повтаряне на триплетта в другия алел и втори генен локус 9p23-p11.

Патогенеза. В резултат на мутацията се синтезира негостатъчно количество на frataxin в ЦНС в клетките на гръбначния мозък, малкия мозък, в по-слаба степен в мозъчната кора, както и в сърдечните и скелетните мускулни клетки, черния дроб и панкреаса. По-големият брой повторения на триплетта GAA води до по-значителния дефицит на frataxin, по-ранно начало на заболяването и по-тежката клинична картина, включително развитието на кардиомиопатия и захарен диабет. Frataxin е необходим за синтеза на желязно-серни комплекси и биосинтеза на хем, детоксикацията на реактивни свободни радикали чрез активация на глутатион-пероксидазата и повишаване на нивата на тиолите. При дефицита му в митохондриите се натрупва свободно желязо, нарушава се функцията на дихателните вериги, повишават се нивата на свободните радикали и възниква оксидативен стрес и клетъчна смърт.

Патоморфология. Засягат се предимно гръбначно-мозъчни структури – спиналните ганглии, пътищата на Goll, Burdach, Gower, кортико-спиналните пътища. Макроскопски гръбначният мозък е с регулиран обем на задните и странични стълбове. Установява се

и глиоза в задните стълбове, по-изразена при *sp. gracilis*, спиноцеребеларните пътища, коренчетата и пирамидните пътища дистално след заболяването им в прогълзватия мозък, при което съхранени проксимални структури. С възрастни промени и намален брой са големите спинални ганглии, клетките в колоната на задните рога на гръбначния мозък, nucleus dentatus на VII, X и XII ЧМН, а освъдно са засегнати и малкомозъчната кора, В периферните нерви се наблюдава дегенерация на дебеломцелинизираните миелинови влакна. Наблюдава се хипертрофична атрофия с железни отлагания в миоцитите и мускулната фиброза.

Клинична картина. Началото на заболяването е преди средна възраст (често между 8 и 15 г.), почти никога след 25-годишна възраст. Симптомите и синдромите, включени в диагностичните критерии за атаксия на Friedreich (по-късно според честотата и изявата във времето се разглеждат като основни, второстепенни и третостепенни. Симптомите са:

Основните симптоми са:
 прогресираща спиноцеребеларна атаксия с начална изява на походката поради дегенерация на клетки в спиналните ганглии, задните коренчета, задните и спиноцеребеларните пътища, с положителен симптом на Romberg. Най-често атаксията в долните крайници е симетрична и бавно прогресираща, но е често асиметрична изява в началото или остро след фебрилно заболяване. Атаксията в горните крайници с интенционен и акционен тремор се изявява в първите години след засягането на долните крайници. Често го аретексия за коленните и ахилови рефлексии. Положителен рефлекс на Babinski.

Второстепенните симптоми се появяват по-късно във времето, но след 5-10-годишна еволюция на заболяването установяват при всички пациенти. Развиват се скандиран говор, пирамидна симптоматика в горните крайници, аретексия в ръцете и дистална загуба на мускулен усет в краката. Сколиозата, поради мускулен дисбаланс, прогресира и влошава белодробно-пулмоналния статус на болните.

Третостепенните симптоми се наблюдават при по-късно от 50% от болните. Налице е нистагъм, най-често билатерален и много по-рядко вертикален и ротаторен. Често се установяват оптична атрофия и сензоневропатия. Полиневропатията се характеризира с дистална слабост и амиотрофия, нарушен усет за болка, температура и дискриминация. Мускулният тонус е намален или нормален. Походката е по церебеларен и иневритен тип. Тазово-резервоарните нарушения, поради автономна сфинктерна дисфункция, протичат с интермитентни позиви за уриниране, ретенция и вторична инконтиненция. Наблюдават се мускулни спазми и крампи, особено нощем. Характерна е деформацията на краката по типа на pes cavus или pes equinovarus с т. нар. Фридрайхово стъпало с висок свод, палец „чукче“, аретексия на пръстите. Захарен диабет има при 10% от болните, а при други 10% – нарушен глюкозен толеранс. **Сколиозата** и **pes cavus** в някои случаи предшестваат преддогичните синдроми, в други случаи се развиват 5-10 г. след началото на заболяването. **Кардиомиопатията** се диагностицира ехокардиографски и може да бъде клиникоскопично ранен белег. Прогресира във времето и най-

често е причина за леталния изход. Развива се и миокардиосклероза, а в късните стадии – сърдечна недостатъчност. Могат да се наблюдават ритъмни и проводни сърдечни нарушения (тахикардии, аритмии, предсърдно мъждене).

Диагностични критерии за атаксия на Friedreich (по A. Harding)

- Основни критерии, наблюдавани при над 95% от случаите
 - ✓ Автозомно-рецесивно унаследяване
 - ✓ Начало преди 25-годишна възраст
 - ✓ Прогресираща атаксия на крайниците и походката
 - ✓ Липсващи коленни и ахилови рефлексии
 - ✓ Естензорен плантарен отговор (рефлекс на Babinski)
 - ✓ Скорост по дигиталните влакна на n. medianus > 40 m/s
 - ✓ Ниски или липсващи СНАП
- Допълнителни критерии, наблюдавани при > 65% от случаите
 - ✓ Дизартрия*
 - ✓ Пирамидна симптоматика в краката*
 - ✓ Липсващи рефлексии в ръцете*
 - ✓ Дистална загуба на ставно-мускулен усет в краката*
 - ✓ Сколиоза
 - ✓ Абнормна ЕКГ
- Други критерии, наблюдавани при < 50% от случаите
 - ✓ Нистагъм
 - ✓ Оптична атрофия
 - ✓ Глухота
 - ✓ Дистална слабост и амиотрофия
 - ✓ Pes cavus
 - ✓ Захарен диабет

*След 5-10 г. развитие на заболяването се установяват при всички пациенти

Изследвания:

• ЕМГ разкрива белези на аксонална сетивна невропатия. Скоростта по сетивните нервни влакна е редуцирана в по-значителна степен, отколкото по моторните. СНАП са ниски или липсват, спиналните соматосензорни евокирани потенциали също липсват. Скоростта на провеждане по дигиталните влакна на n. medianus е над 40 m/s, а в краката е нормална, до или над 40 m/s.

• КТ и МРТ визуализират атрофия на гръбначния мозък, а на по-късните стадии и атрофични церебеларни промени в областта на вермиса и малкомозъчните хемисфери.

• Транскраниалната магнитна стимулация е с данни за удължено централно моторно проводно време и снижена амплитуда на моторния предизвикан потенциал.

• Зрителните евокирани потенциали (ЗЕП) са абнормни при 2/3 от случаите със снижена скорост и амплитуда, забавена латентност. Електроретинограмата е с редуцирана амплитуда.

• Стволовите слухови евокирани потенциали (ССЕП) са с прогресираща увреда на всички компоненти на вълните.

• Психологичното изследване разкрива когнитивен и интелектуален регрес.

• ЕКГ установява аритмии, промени в реполяризацията (негативни Т вълни, S-T депресия).

беларни илц. церебеларни симптоми, липсват панцеребеларни прояви.

Пананатомия. Установяват се симетрична атрофия на церебелума, локализирана в предните и задните лобни доли, а по-късно и на малкомозъчните доли. Хистологично се разкриват дистрофични промени и загуба на клетки на Purkinje, в по-малка степен на грануларните клетки и дискретна атрофия и дистрофия в кортико-спиналните и церебеларните пътища.

Клинична картина. Заболяването започва след 40-годишна възраст. Развива се церебеларен синдром с панцеребеларна характеристика (панцеребеларен говор, статична, локомоторна и координационна атаксия). Възможни са окуломоторни нарушения. Прогресията е много бавна. Еволюцията настъпва между 30 и 40 г. след началото на заболяването.

Изследвания. КТ и МРТ показват малкомозъчна атрофия, предимно във вермиса и по-малко в латералния мозък. Липсват промени в ЕМГ, ЕНГ, ЗЕП, ОСЕП, в моторно-проводно време и моторните потенциални.

Генетично-доминантни церебеларни атаксии, панцеребеларни атаксии (АД спино-церебеларни атаксии, АД оливо-понтно-церебеларни атрофии)

Еволютивният процес обхваща малкия и главен мозък, започва се на АЦА от обикновен тип и от неговите типове. Характерна е антиципацията с началото и по-тежко протичане на заболяването в по-младите поколения.

Обикновен тип

Обикновен тип Menzel /оливо-понтно-церебеларна АД спиноцеребеларна атаксия (SCA 1, SCA 6, при заболяването установени са различни гени. При SCA 1 геният locus е в хромозома 6p22-23 и обуславя дефицит на *ataxin-1*. При SCA 6 геният locus е в хромозома 19p13 и обуславя Ca^{2+} каналопатия с дефицит на Ca^{2+} каналите от P/Q тип. При SCA 6 е най-честият тип, геният locus е върху хромозома 19p13.1 и дефектът е неизвестен.

Клинична картина. Унаследяването е АД. Началото е в ранна възраст (между 2-ро и 5-то десетилетие). При по-ранно начало еволюцията е по-бърза. Заболяването започва с атаксия на походката, слабост, стегнатост в краката, тремор и тремор. Развиват се панцеребеларен синдром, панциребеларен и екстрапирамиден тремор на главата и гемипареза. В някои случаи е изразена долната спастична парапареза, пареза с екстрапирамиден или полиневритен характер. Допълнителни синдроми са двустранният катаракт, катарактата, оптичната атрофия, дистална симптоматика и миоклонии.

Изследвания. КТ и МРТ на главния мозък разкриват атрофия на церебелума (преден лоб, горна част на лоб), мозъчния ствол (pons, понтинен мозък), средния мозък, средното малкомозъчно ядро и фронталната мозъчна кора. Разширени са III и IV вентрикул, ЕМГ е с белези на смесена сетивно-моторна невропатия. Възможна е и преднорогова увреда.

Прогноза. Заболяването е бавно прогресиращо. Еволюцията на походка е възможна и след 20 г. от началото на заболяването.

Тип II
понтно-церебеларна атаксия
церебеларна атаксия
генен locus в хромозома 12q23-24.1
дефицит на протеин *ataxin-2*
Началото на заболяването е често между 15- и 45-годишна възраст, бърза при по-ранно начало. Развиват се последователно прогресивна амблиопия и атаксия.

поради макуларна дегенерация и атрофия на макуларна атаксия (предимно панцеребеларен синдром без нистагъм). Възможни, на първо място, са пирамидната, спиналната, екстрапирамидната, полиневропатията, деменицията и екстрапирамидният синдром.

Изследвания. КТ и МРТ са с данни за мозъчно-стволова, малкомозъчна и в по-слаба степен мозъчно-корова атрофия. Характерни са атрофичните промени на тегментума, pons и средните малкомозъчни крачета с разширен, балонирен IV вентрикул. ЕМГ и ЕНГ показват полиневропатия и преднорогова увреда. Офталмологичното изследване и флуоресцентната ангиография разкриват макуларна дегенерация. ЗЕП са патологично променени според макуларната дегенерация.

Тип III със забавени сакади (спино-церебеларна атаксия 2, SCA 2). Геният дефект в хромозома 12q 23-24.1 обуславя дефицит на *ataxin-2*. Началото е между 20- и 40-годишна възраст. Характерно е забавянето на сакадните движения. Панцеребеларният синдром е с предимно неocereбеларни прояви. КТ и МРТ разкриват церебеларна атрофия, включително на понтинния тегментум.

От необикновени типове

Болест на Machado-Joseph (спино-церебеларна атрофия-3, SCA 3, MJD 1). Геният locus е в 14q24.3-32.2. Свързан е с повтаряне на CAG триплети. При MJD2 геният locus е в хромозома 8q 23, с експанзия на CAGCGG и мутирал протеин *ataxin-3*. Унаследяването е АД. Честотата е висока при португалски фамилии (1/4000).

Патологоанатомия. Установява се невронална загуба в nucl. dentatus, substantia nigra, предните и задни рога на гръбначния мозък, понтинните ядра, околномоторните ядра и спино-церебеларните пътища.

Клинична картина. Развиват се прогресираща церебеларна атаксия, пирамиден синдром, външна офталмоплегия, екстрапирамиден синдром (дистония, ригидност, брадикинезия), амиотрофия и полиневропатия. Описани са 4 подтипа на заболяването. При I тип началото е около 20-годишна възраст с бързо прогресиращи пирамиден и екстрапирамиден синдром и церебеларна атаксия. При II тип началото е между 20- и 50-годишна възраст (средно на 35 г.) с умерено бързо прогресиращи пирамиден и екстрапирамиден синдром, пирамидни белези и външна офталмоплегия. При III тип началото е между 40- и 70-годишна възраст, с относително бавно прогресиращи пирамиден и екстрапирамиден синдром, външна офталмоплегия, дистални атрофии, фасцикулации и периферна невропатия. При IV тип се развиват церебеларна атаксия, паркинсонизъм, дистонии, дистална амиотрофия и сетивни нарушения.

496 / ДЕГЕНЕРАТИВНИ

Паркинсонизъм
за паркинсонизъм
за възраст
90 1%
3%

Изследвания. КТ и МРТ разкриват мозъчностволова атрофия, подчертана в понтинния сегментум, палидума, фронталните и темпоралните дялове и палидума.

Денто-рубро-палидо-луизиева атрофия. Геният locus е в хромозома 12 p с CAG-триплектоидна експанзия. Заболяването е рядко, фамилно с АД наследяване. Атаксията се съчетава с хореоатетоза, дистония, в рядки случаи с миоклонус, паркинсонизъм, епилепсия и демения.

Патологоанатомия. Наблюдава се дегенерация в денторубралната (nucleus dentatus, горните малкомозъчни крачета, сегментума) и палидо-луизиевата система (globus pallidus, еферентни пътища, субталамични ядра).

Клинична картина. Описани са 3 форми: • **Атаксия,** предшестваща хореоатетозата и окуломоторни нарушения с вертикална погледна парализа. Началото е между 10- и 50-годишна възраст. • **Псевдо-Хънтингтонова форма** с начало между 10- и 70-годишна възраст, с прогресиращ хорейчен синдром, атаксия, погледна парализа, демения, епилептичен синдром и психози. Основната диференциална диагноза при наличието на хорейчен синдром е с хорей на Huntington. • **Миоклонус епилепсия.** Началото е между 10- и 30-годишна възраст с акционен и спонтанен миоклонус, миоклонични епилептични пристъпи, атаксия, демения и пирамидна увреда със спастичитет.

Изследвания. МРТ разкрива разширен IV вентрикул поради атрофия на nuclei dentatus, горните малкомозъчни крачета и сегментума.

• **Синдром на Gerstmann – Straussler.** Много рядко заболяване с АД унаследяване, отнасящо се към групата на фамилните пронови заболявания. (Виж „Бавновирусни енцефалити, причинени от необичайни персистиращи вируси“).

• **Периодична автосомно-доминантна церебеларна атаксия.** Описани са два подтипа на заболяването. При I тип е наличие епизодична атаксия с миокимия. Характеризира се с кратки епизоди от атаксия, дизартрия и миотония, а между пристъпите с миокимия. При II тип епизодичната атаксия отговаря на лечение с Acetazolamide. Заболяването е с АД унаследяване с начало в детската или по-късна възраст. Протича с церебеларна атаксия, дизартрия, световъртеж, нистагъм и зрителни нарушения с продължителност от минути до дни. **Изследвания.** МРТ разкрива атрофия на вермиса. Лечението е с Acetazolamide.

• Идиопатични церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало

Представяват спорадични церебеларни дегенеративни заболявания, при които не се разкрива генен дефект, а началото е между 3-то и 6-то десетилетие.

✓ **Идиопатична церебеларна атаксия – тип Marie, Foix, Alajouanine.** Заболяванията са спорадични с начало на симптомите след 30 г. възраст (3-то – 6-то десетилетие) с прогресиращи атаксия на походката, скандирана дизартрия и световъртеж.

Клинична картина. Наблюдава се прогресиращ панцеребеларен синдром с предимно палеоцеребеларна или неocereбеларна симптоматика. Установяват се нистагъм, скандиран говор, статична, локомоторна атаксия и подчертана динамична атаксия в крайниците.

Възможни са окуломоторни нарушения, вкл. инвазивизиране между очните ябълки.

Изследвания. КТ и МРТ са неинформативни за атрофия. ЕМГ промените при около 50% от пациентите са по-типична на полиневропатия.

✓ **Идиопатична церебеларна дегенеративна атаксия без автономни ефекти.** Дегенеративни промени на средните малкомозъчни крачета, малкомозъчното бяло вещество, ретрохондрална оливена и клаткитова ядра, доколко дегенерацията на миелин и вегетативна вторична припретазарна дегенерация са свързани.

Клинична картина. При формата с автономни ефекти недостатъчност на началото е между 4- и 8-годишна възраст, десетилетие с заболяването, докато при формата без автономни ефекти началото е между 10- и 30-годишна възраст. Небрежност и обща слабост, вкл. в крайниците. Небрежност и обща слабост, вкл. в крайниците. **Разнообразно увреждане на ЦНС** включва: панцеребеларен синдром, ретрохондрална оливена екстрапирамидна синдром, миелинна демия, дисретни палеоцеребеларни нарушения, дисретни окуломоторни нарушения, дисретни вегетативни нарушения, установяват се статична ретрохондрална оливена хипакузия. Инвазивизиращите ефекти са в началото.

При формата с автономни ефекти настъпва условно нормално развитие на интелектуалните функции наближаващи до нормалното ниво. ВА може резервоарни нарушения, вкл. дисретни ортостатична хипотензия). Заболяването прогресираше с 10-20% дисретни нарушения, 4 г., а леталитет е след 10-15 години. Началото на дисретни нарушения е в детството.

Изследвания. КТ и МРТ са неинформативни за церебеларни промени. ЕМГ промените при около 50% от пациентите са по-типична на полиневропатия. Магнитна стимулация с болези, свързани с провеждане.

9.4.2. Диагноза, профилактика и лечение на идиопатични дегенеративни атаксии с късно начало

Диагностика. Характеризиране на типа спорадични дегенеративни атаксии по клиничната картина, характеризиране на типа спорадични дегенеративни атаксии по генетичните изследвания, характеризиране на типа спорадични дегенеративни атаксии по инвазивизиращите ефекти, характеризиране на типа спорадични дегенеративни атаксии по ЕМГ. **Невроизобразяващите изследвания** са информативни за диагнозата и диференциалната диагноза. Атрофичните промени в стволния мозък, ретрохондрална оливена екстрапирамидна синдром, разширяването на IV вентрикула, статична ретрохондрална оливена хипакузия, промени в ассоциативните ядра, статична ретрохондрална оливена екстрапирамидна синдром, атаксия, както и в други спорадични дегенеративни атаксии при церебро-церебеларните атрофии. PET установява

бодизъм в малкомозъчните хемисфери, фронталните и префронтални области. ЕМГ – диференциална невронерна увреда, ЕЕГ – епилептична и епилептичен синдром.

Диагноза се поставя при наличие на типична клинична картина, основните и допълнителните диагностични критерии, данните от лабораторните, електрофизиологичните, генетичните, офталмоневрологичните, патоморфологичните изследвания. Вероятна е диагнозата при наличие на основните и част от допълнителните клинични критерии. Невроизобразяващите електрофизиологичните изследвания в тези случаи подкрепят диагнозата, но липсва патоморфологично потвърждаване. Диагнозата при наличие на част от основните и част от допълнителните клинични критерии, електрофизиологичните, генетичните, отоневрологичните и патоморфологичните изследвания само отчасти потвърждава диагнозата и не са извършени генетично и патоморфологично изследване.

Спинална диагноза на ХДЗ

Диагноза се извършва диференциране от други спинални заболявания, протичащи с атаксия/синдром:

Деформации в развитието на малкия мозък
Водна ямка (синдром на Dandy-Walker, Joubert, сирингобулбия, платибазия и др.). В тези случаи диагнозата се потвърждава невроизобразяващи изследвания – МРТ на мозъка.

Прогресиращи невроинфекции с подостро начало, прогресиращ рубеолен паненцефалит, при СПИН с начален прогресиращ синдром. Диагнозата се поставя чрез лабораторни и ликворни изследвания с доказване на вирусен синтез и ликворни антитела срещу вирусни причинители.

Прогресиращ ход се извършва диференциране от други спинални заболявания или дисметаболически

енцефалопатии, протичащи и с прогресиращ церебеларен синдром:

• **Невролипидози.** Началният церебеларен синдром е съчетан с прогресиращи квадрипареза, демонция, полимиоклонус, епилептични припадъци, ретинална и макуларна дегенерация. Доказва се определен ензимен дефицит на лизозомалните ензими (хидролази), характерен за различните типове невролипидози (болест на Niemann – Pick, Gaucher, Tay – Sacks, цероидлипофусцинози, сиалидоза) (Виж „Невролипидози и левкогидрофусии“).

• **Левкогидрофусии.** Прогресиращият церебеларен синдром е успореден с пирамидна увреда, прогресираща амавроза, полиневропатия при дефицит на арилсулфатаза (метахроматична левкогидрофусия), бета-галактоцереброзидгаза (глобоидо-клетъчна левкогидрофусия тип Krabbe), натрупване на дълговерижни мастни киселини (адренолевкогидрофусия) (Виж „Невролипидози и левкогидрофусии“).

При късно начало диференциране на ЦДЗ от:

• **Неопластични заболявания, паранеопластична церебеларна дегенерация** при болест на Hodgkin, у жени с карцином на гърдата или овариален карцином с образуване на антитела срещу клетките на Purkinje (anti-Yo).

• **Недоимъчни заболявания** – vit. E дефицит, vit. B₁₂ дефицит, фолиева киселина, биотин.

• **Токсични фактори** (алкохолизъм, лекарствена злоупотреба).

Лечение

Липсва сигурно лечение на ЦДЗ. С Acetazolamide се повлиява единствено периодичната церебеларна атаксия. Провежда се *симптоматично лечение* на повишения мускулен тонус (Baclofen), на епилептичния синдром, на миоκлониите (Valproate, Clonazepam). Физикалната терапия има ограничени възможности. Болните се обучават в техники за стабилност и поддържане на максимална сигурност. Ортопедично оперативно лечение се предприема при някои спинални деформации (атаксия на Friedreich) и деформации на стъпалата.

Л., Григорова О. Неврология, Клинична неврология. София: Знание ЕООД, 2000, 137–146.

Томов В. Популационно-генетични и клиничко-генетични характеристики на херeditарните неврологични заболявания във Вигинския регион. В: Основни проблеми в неврологията. Хаджилетрова, Е., ред., Пловдив: Полиграф, 1995, 207–208.

А. Спинална мускулна атрофия. Молекулни механизми и профилактика на болестта в България. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, София, 1998.

Георгиев, И. Наследствено-дегенеративни заболявания в неврологията. Пловдив: Полиграфия, 1997.

Клинично-електромиографски проучвания на тремора при спинална дисметаболическа атаксия за присъждане на научната степен „Доктор в медицинските науки“. София, 1997.

Н. Проблеми на церебеларните дегенеративни заболявания у възрастните – нозология, класификация, клинични особености и (опорни) изследвания. Дисертация за присъждане на научната степен „Доктор в медицинските науки“. София, 1998.

Dominant ataxias and Friedreich's ataxia: an update. J. Med. Genet., 2003, 16, 507–514.

8. Au, K.M. Kennedy's disease. Hong Kong Med. J., 2003, 9, 217–220.

9. Barker, P.B., Horska, A. Neuroimaging in leucodystrophies. J. Child Neurol., 2004, 19, 559–570.

10. Baur C.P, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Anaesthesia-related events in neuromuscular disease. Acta Myologica, 2002; XXI, 3–11.

11. Brat, P., van de Warrenburg, C., Sinke, R.J. et al. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2005, 64, 171–180.

12. Bredveld, G.J., van Wetten, B., de Raa G.D. et al. A new locus for a childhood onset, slowly progressive autosomal recessive spinocerebellar ataxia maps to chromosome 11p15. J. Med. Genet., 2004, 41, 858–866.

13. Calabrese, V., Lodl, R., Tonon, C. et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. J. Neurol. Sci., 2005, 233, 145–162.

14. Crystal, R.G., Sondhi, D., Hackett, N.R. Clinical presentation of a replication deficient adeno-associated virus vector expressing the human CLN2 cDNA to the brain with late infantile neuronal lipofuscinosis. Hum. Gene Ther., 2004, 15, 1131–1154.

15. Delatycki, M.B., Williamson, R., Forrest, S.M. Friedreich ataxia: an overview. J. Med. Genet., 2000, 37, 1–8.

16. European Neuromuscular Centre: www.enmc.org

17. Ferrante, M., Wilbourn, A. The Characteristic Electrodiagnostic Features of Kennedy's disease. *Muscle & Nerve*, 1997, 20, 323-329.
18. Innaccone, S., S Smith, L., Simard. Spinal Muscular Atrophy. *Nerve and Muscle*, 2004, 4, 74-80.
19. Jordanova, A., Kargaci V., Kremenski I., Litvinenko I., Uzunova M., Turnev I., Ishpekova B., Kalaydjieva I. Spinal Muscular Atrophy among the Roma (Gypsies) in Bulgaria and Hungary. *Neuromuscular Disorder*, 2002, 12, 378-385.
20. Kinall, M., Mercuri E., Main M., et al. Pilot of Albuterol in Spinal Muscular Atrophy. *Neurology*, 2002, 59, 609-610.
21. Kimura, J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*, Edition 3, Oxford, 2001.
22. Kirschner, J., Bonnemann, C.G. The congenital and limb-girdle muscular dystrophies: sharpening the focus, blurring the boundaries. *Arch Neurol*. 2004, 61, 2, 189-199.
23. Koenig, M. Rare forms of autosomal recessive neurodegenerative ataxia. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 2003, 10, 183-192.
24. Lyon, G., Adams, R.D., Kolodny, E.D. *Neurology of Hereditary metabolic diseases of children*. New York: McGraw-Hill, 1996, 377 pp.
25. Menkes, J.H., Wilcox, W.R. Inherited Metabolic diseases of the nervous system. In: *Child neurology*. Menkes, J.H., Sarnat, H.B., Maria B.L., eds. Seventh ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 29-142.
26. Menkes, J.H., Wilcox, W.R. Heredoderenerative disease. In: *Child neurology*. Menkes, J.H., Sarnat, H.B., Maria, B.L., eds. Seventh ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins., 2006, 163-226.
27. Mole, S., Williams, R., Goebel, H. Correlations between genotype & ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics*, 2005, 6, 107-126.
28. Mc Graw, P., Liang, L., Escoral, M. et al. Krabbe disease treated with hematopoietic stem cell transplantation: serial assessment of anisotropy measurement - initial experience. *Radiology*, 2005, 239, 221-230.
29. Neuromuscular Disease Center, Washington University, St. Louis MO USA: www.neuro.wustl.edu/neuromuscular.
30. *Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics*. Ellery A.E.H. (ed), Chichester, New York, Weinheim, Brisbane Singapore, Toronto: John Wiley & Sons Ltd, 1998.
31. Palau, F. Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis. *J. Mol. Med.*, 2001, 7, 581-589.
32. Seznec, H., Simon, D., Bouton, C. et al. Friedreich's ataxia: oxidative stress paradox. *Hum. Mol. Genet.*, 2005, 14, 463-474.
33. Steinfeld, R., Steinke, H.B., Isbrand, D. et al. Mutations in classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis disrupt transport tripeptidyl-peptidase I to lysosomes. *Hum. Mol. Genet.*, 2004, 13, 2483-2491.
34. Suzuki K. Globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease): update. *J Child Neurol.*, 2003, 18, 595-603.
35. Vanhanen, S.L. Neuroradiological findings (MRS, MRI, SPECT) in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (Infantile CLN1) at different stages of the disease. *Neuropediatrics*, 2004, 35, 27-35.

ЕВРОЛОГИ

Под редакцията
на проф. д-р И. Миланов, дмн



МЕДИЦИНА И ФИЗКУЛТУРА

9.1.3.2. Генерализирана миотония тип Becker.....	673	10.1.1. Невродегенеративни заболявания с хипокинетични двигателни нарушения.....	719
9.1.3.3. Конвентална парамитония.....	673	10.1.1.1. Паркинсонови синдроми.....	719
9.1.3.4. Хиперкалиемична периодична парализа.....	674	10.1.1.2. Невродегенеративни паркинсонови синдроми.....	720
9.1.3.5. Нормокалиемична периодична парализа.....	674	10.1.1.3. Вторични паркинсонови синдроми с различна етиология.....	756
9.1.3.6. Калий-зависима миотония (КЗМ).....	674	10.1.1.4. Паркинсонизъм при хередодегенеративни и други заболявания.....	759
9.1.3.7. Хипокалиемична периодична парализа.....	674	10.1.2. Невродегенеративни заболявания с хиперкинетични двигателни нарушения.....	760
9.1.4. Метаболитни миопатии.....	675	10.1.2.1. Тремори.....	760
9.1.4.1. Нарушения на въглехидратната обмяна – мускулни гликоенози.....	675	10.1.2.2. Хорея, атетоза, бализъм.....	762
9.1.4.2. Нарушения на липидната обмяна – липидни миопатии.....	678	10.1.2.3. Дистонии.....	768
9.1.5. Митохондриални миопатии.....	679	10.1.2.4. Тикове.....	772
9.1.6. Вродени мускулни дистрофии и вродени миопатии.....	679	10.1.2.5. Не епилептични мултифокални и генерализирани миоклонии.....	774
9.1.6.1. Вродени мускулни дистрофии.....	679	10.2. Дегенеративни заболявания с мускулна слабост и хипотрофия.....	776
9.1.6.2. Вродени миопатии.....	680	11. ДЕМЕНЦИИ – А. Трайков.....	781
9.1.7. Придобити миопатии.....	681	12. ЗАБОЛЯВАНИЯ НА НЕРВНО-МУСКУЛНОТО ПРЕДАВАНЕ – П. Стаменова, М. Миланова.....	792
9.1.7.1. Имунни и възпалителни миопатии.....	681	12.1. Myasthenia gravis.....	792
9.1.7.2. Ендокринни миопатии.....	682	12.2. Lambert-Eaton синдром.....	799
9.2. Невролипидози и левкодистрофии – В. Божинова.....	683	12.3. Ботулизъм.....	800
9.2.1. Невролипидози.....	683	13. ЕПИЛЕПСИЯ – З. Захариев.....	801
9.2.2. Левкодистрофии.....	691	13.1. Общи данни.....	801
9.3. Спинални мускулни атрофии – Б. Ишпехова.....	696	13.2. Клинична картина. Епилептични пристъпи (кризи, прояви).....	802
9.3.1. СМА инфантилен тип на Werdnig-Hoffmann.....	696	13.3. Епилепсии.....	806
9.3.2. Хронична спинална мускулна атрофия II тип – междинна форма.....	697	13.4. Диагностични методи.....	813
9.3.3. Ювенилен тип на Wohlfart-Kugelberg-Welander (СМА III тип).....	698	13.5. Еволюция и прогноза.....	814
9.3.4. Спинална мускулна атрофия на Agar-Duchenne.....	699	13.6. Лечение на епилепсиите.....	815
9.3.5. Х-рецесивно унаследяване на спинална и булбарна мускулна атрофия с късно начало (заболяване на Koppedy).....	700	14. НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО – М. Миланова.....	822
9.4. Церебеларни дегенеративни заболявания – В. Божинова.....	700	14.1. Хиперсомнии.....	822
9.4.1. Автозомно-рецесивни атаксии.....	703	14.2. Инсомнии.....	826
9.4.1.1. Конвентални (инфантилни) хередитарни дегенеративни атаксии.....	703	14.3. Парасомнии.....	828
9.4.1.2. Хередитарни церебеларни дегенеративни атаксии с известен метаболитен дефект.....	703	14.4. Нарушения на ритъма сън-бодърстване.....	829
9.4.1.3. Автозомно-рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии с ранно начало.....	707	15. ГЛАВОБОЛИЕ – И. Миланов.....	831
9.4.2. Автозомно-доминантни церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало.....	710	15.1. Първични главоболия.....	831
9.4.2.1. Автозомно-доминантна церебрална атаксия тип Holmes, церебело-оливарна атрофия или чиста кортикална церебеларна дегенерация.....	713	15.1.1. Мигрена.....	831
9.4.2.2. Автозомно-доминантни церебеларни атаксии, церебро-церебеларни атаксии, оливо-понтно-церебрални атрофии.....	713	15.1.2. Тензионен тип главоболие.....	834
9.4.3. Идиопатични церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало.....	715	15.1.3. Тригеминални автономни цефалгии.....	837
9.4.3. Диагноза, диференциална диагноза и лечение на ЦДЗ.....	716	15.1.4. Други първични главоболия.....	846
10. ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА – И. Миланов.....	719	15.2. Вторични главоболия.....	847
10.1. Невродегенеративните заболявания с двигателни нарушения.....	719	16. ЗАБОЛЯВАНИЯ НА АВТОНОМНАТА НЕРВНА СИСТЕМА – И. Велчева.....	851
		16.1. Класификация.....	851
		16.2. Хипоталамусни синдроми.....	852
		16.3. Автономни невропатии.....	858
		16.4. Пароксизмални или интермитентни акрелни или генерализирани вазомоторни и судомоторни дизавтономии.....	865

9.3.5. X-рецесивно унаследяване на спинална и булбарна мускулна атрофия с късно начало (заболяване на Kennedy)

Започва по-късно с атрофии и слабост в мускулите на раменния и тазовия пояс, лицето и булбарната мускулатура, прогресира бавно.

Епидемиология. Честотата на разпространение е 1 на 50 000 мъже.

Етиология и патогенеза. Има X-рецесивно унаследяване (Xq 11-12). Боледуват мъжете, майките пренасят болестта по полово свързан рецесивен път.

Патоморфологично се установяват данни за дегенерация на предноголовите клетки в гръбначния мозък, двигателните ядра на моста и продълговатия мозък, на задните коренчета и сетивните ганглии.

Клинично началото на заболяването е след 30-40-годишна възраст. Постепенно се развиват симетрични атрофии, предимно в мускулите на раменния и тазовия пояс, на бедрата и подбедриците, на трункуса, лицето и езика. Установява се симетрична проксимална мускулна слабост на ръцете и краката, която се разпространява в лицето и булбарната мускулатура. Болните чувстват умора при ходене, затруднение при тичане и качване по стълби, трудно се изправят от клекнало положение. При някои настъпва смущение в гълтането, речта става неясна, развива се булбарна парализа. По-късно се появяват дисфагията и дизартрия. Често се наблюдават фасцикулации около очите, на езика или генерализирани по мускулите на цялото тяло. Появяват се и болезнени мускулни крампи, предимно в m. gastrocnemius. При някои болни се установява фин тремор на ръцете (постурален или интенционен), който се дължи на мускулна слабост поради хронична денервация. Нарича се псевдо-тремор при хроничната денервация. Сухожилните рефлексии са отслабени в ръцете и липсващи в краката. Сетивността е запазена. Интелектът е съхранен. В 50 % от болните се установява гинекомастия. Увеличени са стойностите на кретинкиназата.

Диагнозата се основава на клиничните особености – късно начало с прогресивна проксимална спинална и булбарна мускулна атрофия, ЕМГ изследване и биопсия.

Диференциална диагноза. На първо място

трябва да се имат предвид амиотрофична латерална склероза и спинална мускулна атрофия тип Kugelberg-Welander. Диагнозата се поставя най-сигурно чрез генетичното изследване.

Изследвания. При ЕМГ се установяват фасцикулации, денервация, комплексни репетитивни залпове. Редуциран е броят на двигателните единици, които са с удължено времетраене и повишени амплитуди – израз на предноголова увреда. Скоростта на провеждане по двигателните влакна е в норма или е леко забавена. Намалени са амплитудите на сетивните нервни потенциали, независимо че клинично сетивността е запазена. При биопсия се доказва аксонопатия. Креатинкиназата в серума може да се повиши над 10 пъти от нормата.

Лечение, специфично за заболяването, няма.

Прогноза. Протичането на заболяването е хронично прогресиращо. Леталният изход настъпва вследствие на интеркурентни заболявания.

9.4. ЦЕРЕБЕЛАРНИ ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

В. Божинова

Церебеларните дегенеративни заболявания (атаксии, ЦДЗ, ЦДА) са хетерогенна група от невродегенеративни заболявания. Характеризират се с церебеларна дисфункция в резултат на изоллирана дегенерация на церебелума, неговите аферентни и еферентни пътища и добавяне на неврологични прояви от увреждане на ретините, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви.

Основната клинична характеристика на всички е церебеларната атаксия. Тя може да бъде вродена, с начало от детската възраст или по-късно като резултат на изяснен метаболитен и генетичен дефект или с неясна причина. Протичането е хронично-прогресиращо или интермитентно.

Трудностите в класифицирането са обусловени от многообразието на етиологията, патогенезата и генетичната характеристика. При класификациите на ЦДЗ са използвани различни критерии – патоанатомична характеристика, изяснена или неизяснена етиология, метаболит-

төн и генетичен дефект, начин на унаследяване (АД, АР, Х-рецесивно, майчино унаследяване), клинична характеристика с определено възрастово начало (детски, ювенилни форми с начало преди 20 г. и форми при възрастни), преобладаващ основен синдром и асоциирани синдроми (церебрални, екстрапирамидни, мозъчно-стволови, перифернонервни).

В последните класификации ЦДЗ се разделят на *херeditарните атаксии с установен генетичен дефект*, автозомно-доминантно (АД), автозомно-рецесивно (АР) и Х-рецесивно и с майчино унаследяване и *не-херeditарни атаксии (идиопатични или спорадични случаи)*.

Херeditарни атаксии с установен генетичен дефект

- **Автозомно-доминантни атаксии**
 - ✓ АД *спиноцеребеларни атаксии (SCA)*
 - ✓ *Епизодични атаксии (EA1-7)*
 - ✓ АД *митохондриални болести с атаксия* – синдром на Leigh (LS), АД оптична атрофия и глухота (ADOAD), АД хронична прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром (AD-CPEO +)
 - **Автозомно-рецесивни атаксии** (при вродени дефекти в развитието; при метаболитни дефекти; при нарушения в ДНК възстановяването; дегенеративни прогресиращи и асоциирани с други симптоми)
 - ✓ Friedreich фенотипно-подобни атаксии
 - Атаксия на Friedreich
 - Атаксия при дефицит на vitamin E
 - Abetalipoproteinemia
 - Болест на Refsum
 - ✓ Friedreich фенотипно-подобни атаксии с церебеларна атрофия
 - Болест на Tay–Sachs с късно начало
 - Церебротендинозна ксантоматоза
 - Спиноцеребеларна атаксия с аксонна невропатия
 - АР митохондриални болести с атаксия – АР хронично прогресираща външна офталмоплегия (ARCPPEO); сензорна атактична невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO); синдром на митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS), ювенилна спиноцеребеларна атаксия и епилепсия (SCAE); синдром на Alpers (AS); инфантилна спиноцеребеларна атаксия (IOSCA); миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия (MEMSA); спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q10; дефицит на пируват-дехидрогеназния комплекс (PDC)

- ✓ Атаксии с ранно начало и церебеларна атрофия
 - Ataxia telangiectasia
 - Ataxia telangiectasia-подобен синдром
 - Атаксия с околomotorна апраксия 1 (AOA1)
 - Атаксия с околomotorна апраксия 2 (AOA2)
 - Charlevoix–Saguenay спастична атаксия
 - Cayman ataxia
 - Синдром на Marinesco–Sjogren
- **Х-свързани**
 - ✓ Синдром Х чуплива хромозома – тремор/атаксия
 - ✓ Х-свързани митохондриални болести и атаксия (XLSA/A)
 - **Херeditарни атаксии с майчино унаследяване**
 - ✓ Точкови мутации
 - t-PHK или r-PHK гени – митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултноподобни епизоди (MELAS); миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF)
 - гени, кодиращи субединиците на дишанелната верига – леберова наследствена оптична невропатия (LHON); невропатия, атаксия и пигментен ретинит (NARP); синдром на Leigh (LS); синдром на Leigh с майчино предаване (MILS)
 - ✓ Единични, големи делеции/дупликации (спорадични) – хронично прогресираща външна офталмоплегия (CPEO); синдром на Kearns–Sayre (KSS); синдром на Pearson (PS)
 - Спорадични атаксии**
 - Церебеларна атаксия с късно начало
 - Оливо-понтocereбеларна атрофия (OPCA)
 - Церебеларен тип мултисистемна атрофия

Епидемиология. Заболяемостта общо е около 6/100 000. Най-чести са идиопатичната церебеларна атаксия тип Dejerine-Thomas (8/100 000). Заболяемостта от АР атаксии е 2,2-7/100 000, като на фридрайховата атаксия е 0,6-2/100 000. Честотата на АД спиноцеребеларни атаксии е 1-5/100 000. В изолирани популации с кръвно родство заболяемостта на наследствените ЦДЗ нараства до 13-184/100 000. В България честотата на наследствените атаксии е 3,39/100 000, а на атаксията на Friedreich – 1,87/100 000.

Патогенеза. Механизмите на дегенерацията на церебеларните неврони, аферентни и еферентни пътища на cerebellum и съпътстващите дегенеративни промени в ретината, зрителните нер-

ви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви са не напълно изяснени, но са подобни на другите невродегенеративни заболявания. Установени са редица генни дефекти при АР, АД, X-рецесивно-то и майчино унаследяване, които причиняват промени в ядрените и митохондриалните белтъци (ataxin, aprataxin, senataxin, frataxin и др.) и клетъчния метаболизъм.

Тринуклеотидното свръхмерно повторение (амплификация) е най-честият изяснен генен дефект при ЦДЗ. При атаксията на Friedreich се повтаря триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) във frataxin гена в 9q13. Повторението на триплета цитозин-аденин-гуанин (CAG) е причина за 7 от автозомно-доминантните спиноцеребеларни атаксии (SCA) SCA1; SCA2; SCA3; SCA6; SCA7; SCA17 и денто-рубро-палидо-луйзиева атрофия (DRPLA). Той се експресира като поли-Q последователности в протеини, установен и при хънтингтоновата хорей и спиналната булбарна мускулна атрофия. Агрегати от Ubiquitin-поли-Q последователности се установяват в ядрата на невроните при SCA 1,2,3,7,17 и DRPLA и в цитоплазмата при SCA 2. Обсъжда се тяхната клетъчна токсичност и възможността за предизвикване на невронна смърт. При SCA 8 и 12 повтарящи се триплети извън кодиращата област на заболяването водят до дизрегулация на генната експресия. При SCA10 се повтаря АТТСТ, а при SCA 31 – TGGAA.

Нарушение и прекъсване на процесите на транскрипция са установени при SCA-7 (OPCA-III с макулна дегенерация) поради дефицит на ataxin-7, който е необходим за нормалната транскрипция.

Митохондриалната дисфункция и оксидативният стрес са основни патогенезни звена при атаксията на Friedreich, атаксията с vit. Е дефицит и някои АД спиноцеребеларни атаксии (оливо-пonto-церебеларни атрофии) и на атаксиите при митохондриални болести. Амплификацията на GAA във frataxin гена супресира генната експресия на протеина frataxin – митохондриален матриксен протеин. Дефицитът му води до натрупване на желязо, нарушена функция на митохондриалните дихателни вериги, повишаване на свободните радикали, оксидативен стрес и клетъчна смърт. Мутацията в α -токоферол трансфер протеиновия ген при атаксията с vit. Е дефицит също причинява митохондриална дисфункция и оксидативен стрес. При митохондриалните болести

с мултисистемно засягане са налице различни мутации с АР, АД или майчино унаследяване: при мутации в t-РНК или r-РНК гени – митохондриалната енцефаломиопатия с лактатна ацидоза и инсултноподобни епизоди (MELAS), миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF). При гени, кодиращи субединиците на дихателната верига – леберова наследствена оптична невропатия (LHON), невропатия, атаксия и пигментен ретинит (NARP), синдром на Leigh (LS) и синдром на Leigh с майчино предаване (MILS). Чрез единични, големи делеции/дупликации – хронично прогресираща външна офталмоплегия с АР или АД предаване (CPEO), Kearns-Sayre syndrome (KSS) и Pearson syndrome (PS). С АД предаване са: АД оптична атрофия и глухота (ADOAD), АД хронична прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром (AD-CPEO +). С АР предаване АР хронично прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром (AR CPEO +); сензорна атактична невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO); синдром на митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS), ювенилна спиноцеребеларна атаксия и епилепсия (SCAE); синдром на Alpers (AS); инфантилна спиноцеребеларна атаксия (IOSCA); миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия (MEMSA), спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q10 и дефицит на пируват-дехидрогеназния комплекс (PDC).

Каналопатии. При SCA 6 екстремната CAG повтораемост в CaCNA1A ген, кодиращ α -субединицата на волтажно-зависимите Ca^{2+} канали от P/Q тип, води до увреда на нормалната функция на Ca^{2+} канали, успоредно с натрупването на Poly Q-агрегати в цитоплазмата на невроните. Увреда на волтажно-зависимите Ca^{2+} канали е установена и при епизодичните атаксии EA2 и ED5, на K^+ канали KCNA1/Kv1.1 при EA 1 и на KCNC3/Kv3.3 при SCA13 и на глутаматните рецептори – при SCA5, DRPLA и EA 6.

Дизрегулация на фосфорилирането настъпва в резултат на патологично увеличен брой CAG повтори при SCA 12 и SCA 14. Нарушават се функциите на гени, кодиращи мозъчно-специфични регулаторни субединици на протеинните серин/треонин фосфатази, регулиращи фосфорилирането в голям брой клетъчни процеси, включително калциево-чувствителни сигнализиращи пътища.

Увреда на аксонния транспорт. Цитоплазмените поли-Q-съдържащи протеини увреждат аксонния транспорт и довеждат до дендритна или

аксонна патология и невронна дисфункция.

Увреда на ДНК възстановяването е основната патогенеза при ataxia-teleangiectasia, ataxia-teleangiectasia-подобния синдром и атаксия с окуломоторна апраксия тип 1 и тип 2 поради мутации в ДНК възстановяващите протеини и дефект в протеинкиназа със серин/треонин-киназна активност, отговорна за възстановяването на дефектната ДНК.

Увреда на Ubiquitin-протеозомни пътища. Поли-Q-белтъчните агрегати увреждат протеиновия клирънс и протеолитичния капацитет, необходим за поддържане на нормалната клетъчна протеинова хомеостаза. При разграждането на поли-Q-белтъците в протеозомите се натрупват поли-Q-фрагменти. Ataxin-3 е поли-Ubiquitin-свързан протеин с директна роля в протеиновия клирънс. Дефицитът му при SCA-3 (болест на Machado-Joseph) нарушава протеиновия метаболизъм.

Кратката практическа класификация на церебеларните дегенеративни заболявания, съобразена с етиологията, възрастовото начало и начина на предаване на херeditарните атаксии, включва следните 3 основни групи ЦДЗ:

✓ *Автозомно-рецесивни атаксии: конгенитални, метаболитни, с нарушения в ДНК възстановяването и дегенеративни* (атаксия на Friedreich; ЦДА с ранно начало, запазени или повишени рефлексии, ЦДА с миоклонус епилепсия (dyssinergia cerebellaris myoclonica, синдром на Ramsay Hunt) и др. (виж табл. 9.8). AP атаксии са с ранно начало.

✓ *Автозомно-доминантни АД спиноцеребеларни атаксии* – 34 с изяснени локуси и при 21 от тях с установени точните мутирани гени (виж табл. 9.9) и *епизодични атаксии* – изяснени локуси при 7 типа и генни дефекти при 4 от тях. АД атаксии са с късно начало.

✓ *Спорадични/идиопатични церебеларни атаксии с късно начало.*

9.4.1. Автозомно-рецесивни атаксии (конгенитални, с известен метаболитен дефект, с нарушения в ДНК възстановяването, дегенеративни)

Представяват генетично и фенотипно хетерогенна група от редки заболявания, ангажиращи едновременно ЦНС (мозъчния ствол, малкия и гръбначния мозък и спиноцеребеларните пъти-

ща), периферната нервна система и други органи и системи (табл. 9.8). *Типично за тях е ранното начало (преди 20-годишна възраст).* Протичат без прогресия, интермитентно или с прогресиращ ход.

9.4.1.1. Конгенитални (инфантни) херeditарни дегенеративни атаксии

Те са непрогресиращи, със или без церебеларна хипоплазия и се съчетават с умствена изостаналост, вродена катаракта, аниридия, абнормни очни движения, спастицитет, микроцефалия и хиперпнея.

Синдромът на Joubert се характеризира с AP предаване, вродена вермисна хипоплазия, мускулна хипотония, атаксия, епизодична хиперпнея и аритмично дишане, абнормни движения на очите и езика и умствена изостаналост.

Синдром на Marinesco-Sjögren. Установен е генен дефект в 5q31 и AP предаване. Характеризира се с церебеларна атаксия, микрофтальмия, вродена катаракта, скелетни аномалии, миопатия и умствено изоставане. Възможни са и пигментен ретинит, аниридия, мидриаза, бъбречни и хематологични заболявания. Установява се малкомозъчна атрофия, засягаща вермиса, малкомозъчната кора със загуба на клетките на Purkinje, грануларните клетки и глиоза на nucl. dentatus.

Синдром на Gillespie. Налице е умствена изостаналост, частична аниридия с неизяснено или AP предаване.

9.4.1.2. Херeditарни церебеларни дегенеративни атаксии с известен метаболитен дефект

• **Интермитентни ЦДА при метаболитни заболявания с AP или X-свързано предаване.**

Клинично се манифестират в ранна или по-късна детска възраст с рецидивиращи епизоди на атаксия със или без сомнолентност и повръщане, които продължават дни или седмици. Често се провокират от фебрилитет, дефицитно хранене и грешки в диетата.

Хиперамонемия. Причинява се от различен по степен дефицит на един от 6 ензима на уреиния цикъл – карбамилфосфат-синтетаза, орнитин-транскарбамилаза, аргининсукцинат-синтетаза, аргининсукцинат лиаза, аргиназа и N-ацетилглутамат синтетаза. Нарушава се превръщането на

Таблица 9.8. AP атаксии

	Заболяване	Ген	Лocus	Възраст в началото (г.)
Контингални атаксии	Синдром на Joubert JBTS1 JBTS2 JBTS3 JBTS4 JBTS5	JBTS1 CORS2 (JBTS2) AHI1 (AHI1) (NPHP1) (CEP290 или NPHP6)	9q34 9q34 11p12-p13.3 6q23 2q13 12q21.32	Вродени
Атаксии с известен метаболитен дефект	Атаксия с дефицит на вит. Е	Alpha tocopherol transfer protein	8q13	2-52
	Абеталипопротеинемия	Microsomal triglyceride transfer protein	4q22-24	След 10 г.
	Болест на Refsum	Phytanoyl-CoA hydroxylase (PhyH) Peroxisomal biogenesis factor-7 (PEX7)	10pter-p11.2 6q22-q24	От кърмаческа до 28 (50)
	Церебротендинозна ксантоматоза	(CYP27)	2q33-qter	От кърмаческа до 16
	Метахроматична левкодистрофия	ARSA	22q13	От кърмаческа възраст
	Болест на Krabbe	GALC	14q31	От кърмаческа възраст
	Niemann-Pick C	NPC1	18q11-121	
	GM1 ганглиозидоза	GLB1/3p21.33		Детска възраст
	Болест на Tay-Sachs (GM2-ганглиозидоза, хексаминидазен дефицит)	HEXA/15q23-24		Детска възраст
	Болест на Wilson	ATP7B/13q14-21		3-50
Атаксии, обусловени от нарушения в ДНК възстановяването	Ataxia telangiectasia	ATM	11q22.3	2-22
	Ataxia telangiectasia-подобен синдром (ATLD)	MRE11A	11q21	7-22
	Атаксия окуломоторна апраксия 1 (AOA1) Атаксия окуломоторна апраксия 2 (AOA2=SCAR1)	Apraxin Senataxin	9p13 9q34	2-16 10-22
	Спиноцеребеларна атаксия с аксонна невропатия (SCAN 1)	Tyrosyl DNA phosphodiesterase 1	14q31	След 10
	Xeroderma pigmentosum (XP) XP група А XP група В XP група С XP група D XP група Е XP група F XP група G XP вариант с нормална ДНК репарация	XPA XPB/ERCC3 XPC XPD/ERCC2 XPE (DDB2) XPF/ERCC4 XPG/ERCC5 POLH (POLH)	9q22.3 2q21 3p25 19q13.2- q13.3 11p12-p11 16p13.3- p13.3 13q32-q33 6p21.1-p12	1-2
	Cockayne синдром	SCN1		кърмаческа възраст

Дегенеративни атаксии	Болест на Friedreich	frataxin	9q13	2 – 48
	Спастична атаксия на Charlevoix-Saguepay		13q12	1-10
	Ранна церебеларна атаксия със съхранени СНР		13q11-12	кърмаческа възраст
	Спиноцеребеларна атаксия с начало в детска възраст	Twinkle (C10orf2)	10q22.3-q24.1	5-10
	Синдром на Marinesco-Sjögren • Класическа форма • Съчетана с миоглобинурия	SIL1 (SIL1)	5q32 18qter	кърмаческа възраст
	Митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS)	Polymerase (POLG)	15q25	Юношеска възраст
	Спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q10		9p13	1-3
	Задностълбцова атаксия и пигментен ретинит	AXPC1	1q31	След 1
	Церебеларна атаксия с нистагъм и засягане на периферния двигателен неврон	ANO10	3p21.32-p22.3	След 1
	Vanishing white matter disease (детска атаксия с централна хипомиелинизация)	EIF2B1, B2, B3, B4, B5	12, 14q24, 1, 2p23, 3q27	От детска възраст

амоняка в урея. В зависимост от ензимния дефект се установяват аргининсукцинатна ацидурия, цитрулинурия, хипераргининемия или хиперамонемия. Неонаталната форма се изявява с безапетитие, повръщане, сомнолентност, хиперпнея, хипотония, респираторна алкалоза, епилептични припадъци и кома. При частичен ензимен дефицит заболяването започва в детско-юношеска възраст с епизоди от сомнолентност, повръщане, атаксия и епилептични припадъци. Установява се хиперамонемия, а при МРТ – мозъчен оток.

Аминоацидурии: болест на Hartnup (генен дефект в 5p15), интермитентна разклоненоверижна кетоацидурия или „урина с дъх на кленов сироп“ (генен дефект в 19q13), изовалерианова ацидемия, гама-глутамил-цистеин синтетазен дефицит, други аминоацидопатии и органични ацидопатии. От кърмаческа възраст епизодично при фебрилитет, свръхконсумация на белтъци или други грешки в диетата се развиват интермитентни епизоди от ацидоза или кетоза и хиперамонемия. Протичат със сомнолентност, повръщане и атаксия. Възможна е и умствена изостаналост.

Нарушения на пируватния и лактатния метаболизъм: пируват-дехидрогеназен дефицит; пируват-карбоксилазен дефицит; синдром на Leigh – субакутна некротизираща енцефаломиелопатия. Характеризира се с множествени симетрични некротични лезии в мозъчния ствол, базалните ганглии, thalamus, малкия и гръбначен мозък и зрителните нерви. Установен е дефицит в пируват-дехидрогеназния комплекс, цитохром С оксидаза-

та, точкови мутации в митохондриалната АТФ-аза и митохондриалната транспортна ДНК. Заболяването е рецидивиращо и започва най-често в кърмаческа възраст и рядко по-късно. Протича с адинамия, безапетитие, хипотония, сомнолентност и повръщане. Най-характерни прояви са ритъмните разстройства на дишането (хипервентилация), нуклеарната или супрануклеарната парализа с лезии на очедвигателни нерви или погледни парализи, *палеоцеребеларната атаксия*, *интенсионният тремор*, екстрапирамидните хиперкинезии (хореоатетоза, дистония), слепота, пигментната дегенерация на ретината и епилептичните припадъци. В ликвора се установяват повишени стойности на лактат и пируват. При КТ и МРТ се намират множествени лезии в мозъчния ствол, базалните ганглии, thalamus, малкия и гръбначен мозък.

• **Прогресивни (неинтермитентни) ЦДА**
Abetalipoproteinemia (синдром на Bassen-Kornzeig, neuroacantocytosis). Заболяването е рядко, с АР предаване и генен дефект в 4q 22-24, липса на β-липопротеини и дефицит на мастната абсорбция, включително на vit. А и vit. Е. Характеризира се с акантоцитоза, хипохолестеролемия, снижени нископлътностни липопротеини, прогресираща дегенерация на задните стълбци, полиневропатия, умствена изостаналост и пигментна дегенерация на ретината. Започва от ранно детство с прояви на цъолиакция (диарии и стеаторея), повръщане и телесна хипотрофия. Между 5- и 10-годишна възраст се развива Фридрайх-подобна

атаксия с арефлексия, увредена дълбока сетивност, мускулна слабост, положителен рефлекс на Babinski, умствена изостаналост, както и ретинна дегенерация и слепота.

Hyperbetalipoproteinemia. AP заболяване с генен дефект в 2p24-p23 и 1p34.1-p32. Клинично е подобна на абеталипопротеинемията, но протича с непълна липса на високоплътностни плазмени липопротеини и редуцирани нископлътностни плазмени липопротеини, холестерол и фосфолипиди. Холестероловите естери се натрупват в ретикуло-ендотелната система и причиняват увеличаване на размерите на тонзилите, лимфните възли, черния дроб и слезката. Развиват се пигментен ретинит и полиневропатия.

Атаксия е налице при някои невролипидози (болест на Niemann-Pick C, GM 1 и GM 2 ганглиозидози и невронални цероидлипофусцинози), левкодистрофии (метахроматична болест на Krabbe) и левкоенцефалопатии (болестта Vanishing white matter или детска атаксия с централна хипомиелинизация; хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и cerebellum или H-ABC). Виж „Невролипидози и левкодистрофии“.

• ЦДА, асоциирани с дефектно ДНК възстановяване

Ataxia-telangiectasia (синдром на Louis-Bar). Заболяването е с мутация в ATM гена в 11 хромозома (11q22-23) и дефицитът на серин-треонин протеинкиназа. Причинява дефектно ДНК възстановяване. Протича с прогресираща малкомозъчна атаксия, хореоатетоза, окуломоторна апраксия, мускулна хипотония, отслабени сухожилни рефлексии, телеангиектазии по конюнктивите и кожата, IgA и IgE дефицит, лимфоретикуларни неоплазми (левкемии и В-клетъчни лимфоми) и други тумори, инсулино-резистентен захарен диабет. Диагностицира се при наличие на повишено ниво на алфа-фетопротеин, карцино-ембрионален антиген, нарушен клетъчен имунитет и Ig A дефицит и КТ и МРТ данни за церебеларна атрофия (фиг. 9.9 а, б).

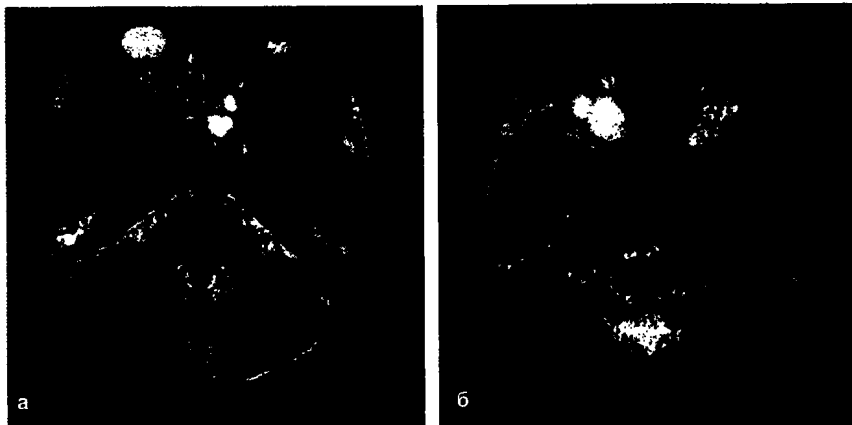
Ataxia telangiectasia-подобен синдром е с AP предаване при мутация в Mre11A ген в 11q21. Клинично е подобен на Ataxia-telangiectasia, но е с по-късно

начало, по-бавна прогресия, няма телеангиектазии и имуноглобулините са нормални.

Атаксия с окуломоторна апраксия I и II тип (атаксия-телеангиектазия-подобни синдроми). При I тип генният дефект е в 9p13 и причинява дефектен синтез в протеина aprataxin. Атаксията е с ранно начало (3-12 г.). Установяват се хореоатетоза, невропатия, умствено изоставане и хипоалбуминемия. При II тип генният дефект е в 9q34 и води до дефектен синтез на протеина senataxin. Началото е в детско-юношеска възраст (между 10 и 22 г.) с изява на атаксия, окуломоторна апраксия, сензомоторна невропатия, повишени стойности на серумна креатинкиназа, гама-глобулини и алфа-фетопротеин.

Спиноцеребеларна атаксия с аксонна невропатия (SCAN 1). Заболяването е с AP предаване на мутация в TDP1-гена в 14q31, обуславящ дефицит на топоизомераза I и увреда на ДНК възстановяването. Протича с аксонна сензомоторна полиневропатия, епилептични пристъпи и мозъчна атрофия. Установява се лека хиперхолестеролемия и гранична хипоалбуминемия.

Xeroderma pigmentosum. Синдромът е рядък, неврокутанен, с AP унаследяване и дефектно ДНК възстановяване при ултравиолетова ирадиация. Характеризира се с дерматити при излагане на слънце, кератоза и чести кожни тумори (карциноми, меланоми, ангиоми, саркоми). Около 20% от пациентите имат микроцефалия, умствена изостаналост, прогресираща атаксия, глухота, невропатия, спастична квадрипареза и забавен растеж. Патоанатомично се установява загуба на неврони в малкомозъчната кора, мозъчния ствол, базалните ядра и мозъчната кора.



Фиг. 9.9 а, б. МРТ при дете с атаксия-телеангиектазия (синдром на Louis-Bar) – вермисна и церебеларна атрофия

Синдромът на Cockayne е рядък, с дефектно ДНК възстановяване и АР унаследяване, генен дефект в SKN1 гена в 5 хромозома. Клинично се характеризира с лицев дизморфизъм, забавен растеж, липса на подкожна мастна тъкан, фото-сензитивен дерматит, прогресираща деменция, пигментен ретинит, вродена катаракта, глухота и невропатия. За разлика от Xeroderma pigmentosum се установява левкодистрофия и калцираща вазопатия в базалните ядра и nucl. dentatus.

• Митохондриални болести

Атаксията е синдром при редица митохондриални болести с мултисистемно засягане (ЦНС и ПНС, мускули, сърце, бъбреци и костен мозък). АР *митохондриални болести* с атаксия са синдром на Kearns-Sayre, синдром на митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS); АР хронично прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром (AR CPEO +); сензорна атактична невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO); ювенилна спиноцеребеларна атаксия и епилепсия (SCAE); синдром на Alpers (AS); инфантилна спиноцеребеларна атаксия (IOSCA), миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия (MEMSA), спиноцеребеларна атаксия с дефицит на CoQ10 и дефицит на PDC). АД *митохондриални болести* с атаксия са синдром на Leigh, АД оптичната атрофия и глухота (ADOAD), АД-хронично прогресираща външна офталмоплегия (AD-CPEO). С майчино унаследяване са MELAS, MERRF, невропатия, атаксия и пигментен ретинит (NARP) и леберова наследствена оптична невропатия (LHON).

Синдром на Kearns-Sayre. Установени са различни точкови мутации в митохондриалната ДНК. Заболяването започва между 5 и 15 г., с развитие на пигментен ретинит, прогресиращи външна офталмоплегия, *церебеларен*, миопатен синдром с начало в шийните и проксималните мускули на горните крайници и сърдечен AV блок. Възможни са катаракта, глухота, ихтиоза, ендокринопатии, ренална тубулна ацидоза и забавен растеж. Установява се повишен ликворен лактат, нормална или повишена серумна креатинкиназа до 600 U/l, промени в зрителните предизвикани потенциали и разкъсани червени влакна в мускулната биопсия.

Митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS). Причинява се от мутация в POLG-гена в 15q25 (mtДНК полимераза-гама). Началото е между 5 и 41 г. Развива се прогресираща атаксия на походката, дизартрия, хипо- до арефлексия в

долните крайници, смутен вибрационен и ставно-мускулен усет, нистагъм, хиперкинези, когнитивни нарушения, възможни са и епилептични припадъци.

MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibres, миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна). При около 80% от случаите са установени точкови мутации в mt-8344 локус на tRNA^{lys} ген и други мутации. Характеризира се с миоклонус, миоклонична епилепсия, *прогресираща малкомозъчна атаксия* и миопатия с начало в детска или юношеска възраст. Възможни са и глухота, атрофия на п. opticus, прогресираща външна офталмоплегия, невропатия и липоми.

9.4.1.3. Автозомно-рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии с ранно начало

Проявяват се преди 20-годишна възраст. Разделят се на автозомно-рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии или спино-церебеларни атаксии с хипо- или арефлексия (атаксия на Friedreich) и ЦДА с ранно начало, запазени или повишени рефлексии и ЦДА с миоклонус епилепсия (синдром на Ramsay Hunt).

• Спиноцеребеларна атаксия, атаксия на Friedreich (ФА), болест на Friedreich, спиноцеребеларни атаксии с хипо- или арефлексия

Епидемиология. Атаксията на Friedreich е най-честата АР херeditарна атаксия. Заболяемостта е 0,6-2/100 000, честотата на генно носителство е 1:100.

Етиологията е свързана с мутация във FRDA гена в 9 хромозома (9q12-21.1.). Генът съдържа 7 екзона и е отговорен за синтеза на протеин frataxin. При 98% от случаите мутацията е повторение на триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) между 800 и 1000 пъти в първия интрон на гена. Нормално повторението на триплета е от 7 до 22 пъти, а фенотипно заболяването се проявява при повтаряне над 90 пъти. Описани са 17 точкови мутации в единия алел и със свръхмерно повтаряне на триплета в другия алел и втори генен локус 9p23-p11.

Патогенеза. В резултат на мутацията се синтезира недостатъчно количество на frataxin в ЦНС в клетките на гръбначния и малкия мозък, в по-слаба степен в мозъчната кора, както и в сърдечните и скелетните мускулни клетки, черния дроб и панкреаса. По-големият брой повторения на

триплета GAA води до по-значителния дефицит на frataxin, по-ранно начало на заболяването и по-тежка клинична картина, включително развитието на кардиомиопатия и захарен диабет. Frataxin е необходим за синтеза на желязно-серни комплекси и биосинтеза на хем, детоксикацията на реактивни свободни радикали чрез активация на глутатион-пероксидазата и повишаване на нивата на тиолите. При дефицита му в митохондриите се натрупва свободно желязо, нарушава се функцията на дихателните вериги, повишават се нивата на свободните радикали и възниква оксидативен стрес и клетъчна смърт.

Патоморфология. Засягат се предимно гръбначномозъчни структури – спиналните ганглии, пътищата на Goll, Burdach, Gower и кортикоспиналните пътища. Макроскопски гръбначният мозък е с редуциран обем на задните и страничните стълбци. Установява се дегенерация и глиоза в задните стълбци, по-изразена във fasciculus gracilis, спиноцеребеларните пътища, задните коренчета и пирамидните пътища дистално след прекръстосването им в продълговатия мозък, при относително съхранени проксимални структури. С дегенеративни промени и намален брой са големите неврони в спиналните ганглии, клетките в колоната на Clarke в задните рога на гръбначния мозък, nucleus dentatus и ядрата на VIII, X и XII краниален нерв, а оскъдно са засегнати клетките на малкомозъчната кора. В периферните нерви се установява дегенерация на дебели миелинизираните нервни влакна. Наблюдава се хипертрофична кардиомиопатия с желязни отлагания в миоцитите и миокардиофиброза.

Клинична картина. Началото на заболяването е преди 20 г. (най-често между 8 и 15 г.), почти никога след 25-годишна възраст. Симптомите и синдромите, включени в диагностичните критерии за атаксия на Friedreich (по A. Harding), според честотата и изявата във времето се групират на основни, второстепенни и третостепенни. Има и олигосимптомни форми.

Основните симптоми са:

✓ Прогресираща спино-церебеларна атаксия с начална промяна на походката поради дегенерация на клетки в спиналните ганглии, задните коренчета, задните стълбци и спиноцеребеларните пътища, с положителен симптом на Romberg. Най-често атаксията в долните крайници е симетрична и бавно прогрессираща, но е възможна и асиметрична изява в началото или остро развитие

след фебрилно заболяване. Атаксията в горните крайниците с интенционен и акционен тремор се изявява месеци или години след засягането на долните крайници.

✓ Хипо- до арефлексия за коленните и ахилите рефлекси.

✓ Положителен рефлекс на Babinski.

Второстепенните симптоми се появяват по-късно във времето, но след 5-10-годишна еволюция на заболяването се установяват при всички пациенти. Развиват се дизартрия със скандиран говор, пирамидна симптоматика в краката, арефлексия в ръцете и дистална загуба на ставномускулен усет в краката. Сколиозата, поради спинален мускулен дисбаланс, прогресира и влошава кардио-пулмоналния статус на болните.

Третостепенните симптоми се наблюдават при по-малко от 50% от болните. Налице е нистагъм, най-често хоризонтален и много рядко вертикален и ротаторен. Диагностицират се оптична атрофия и сензоневронална глухота. Полиневропатията се характеризира с дистална слабост и амиотрофия, нарушен усет за болка, температура и дискриминация. Мускулният тонус е намален или нормален. Походката е по церебеларен и полиневритен тип. Тазоворезервоарните нарушения, поради автономна сфинктерна дисфункция, протичат с императивни позиви за уриниране, ретенция и вторична инконтиненция. Наблюдават се мускулни спазми и крампи, особено нощем. Характерна е деформацията на стъпалата по типа на pes cavus или pes equinovarus с т.нар. фридрайхово стъпало с висок свод, палец „чукче“ и флексия на пръстите. Захарен диабет има при 10% от болните, а при други 10% – нарушен глюкозен толеранс.

Сколиозата и pes cavus в някои случаи предшестват неврологичните синдроми, в други случаи се развиват 5-10 г. след началото на заболяването. *Кардиомиопатията* се диагностицира ехокардиографски и може да бъде относително ранен белег. Прогресираща във времето и най-често е причина за леталния изход. Развива се и миокардиосклероза, а в късните стадии – сърдечна недостатъчност. Могат да се наблюдават ритмични и проводни сърдечни нарушения (тахикардии, аритмии и предсърдно мъждене).

Диагностични критерии за атаксия на Friedreich (по A. Harding)

Основни критерии, наблюдавани при над 95% от случаите:

- ✓ Автозомно-рецесивно унаследяване
- ✓ Начало преди 25 г. възраст
- ✓ Прогресираща атаксия на крайниците и походката
- ✓ Липсващи коленни и ахилови рефлексии
- ✓ Естензорен плантарен отговор (рефлекс на Babinski)
- ✓ Скорост по двигателните влакна на п. medianus > 40 m/s
- ✓ Ниски или липсващи СНАП

Допълнителни критерии, наблюдавани при > 65% от случаите:

- ✓ Дизартрия
- ✓ Пирамидна симптоматика в краката
- ✓ Липсващи рефлексии в ръцете
- ✓ Дистална загуба на ставно-мускулен усет в краката
- ✓ Сколиоза
- ✓ Абнормна ЕКГ

Други критерии, наблюдавани при < 50% от случаите:

- ✓ Нистагъм
- ✓ Оптична атрофия
- ✓ Глухота
- ✓ Дистална слабост и амиотрофия
- ✓ Pes cavus
- ✓ Захарен диабет
- ✓ След 5-10 г. развитие на заболяването се установяват при всички пациенти

Изследвания. ЕМГ разкрива белези на аксонна сетивна невропатия. Скоростта по сетивните нервни влакна е редуцирана в по-значителна степен, отколкото по моторните. СНАП са ниски или липсват, спиналните соматосензорни евокирани потенциали също липсват. Скоростта на провеждане по двигателните влакна на п. medianus е над 40 m/s, а в краката е нормална, до или над 40 m/s.

КТ и МРТ визуализират атрофия на гръбначния мозък, а на по-късните стадии и атрофични церебеларни промени в областта на vermis и малкомозъчните хемисфери.

Транскраниалната магнитна стимулация е с удължено централно моторно проводно време и снижена амплитуда на моторния предизвикан потенциал.

Зрителните евокирани потенциали (ЗЕП) са абнормни при 2/3 от случаите със снижена скорост и амплитуда и забавена латентност. Електроетинограмата е с редуцирана амплитуда.

Стволовите слухови евокирани потенциали

(ССЕП) са с прогресираща увреда на всички компоненти на вълните.

Психологичното изследване разкрива когнитивен и интелектуален регрес.

ЕКГ установява аритмии, промени в реполяризацията (негативни Т-вълни, S-T депресия).

Ехокардиографията е с белези за централна симетрична вентрикулна хипертрофия.

Диференциална диагноза. Атаксията на Friedreich трябва да се различава от:

Болезт на Charcot-Marie-Tooth. Унаследяването е АД, скоростта на провеждане по периферните нерви е снижена в значителна степен, липса на рефлекс на Babinski. При *синдром на Roussy-Levy* унаследяването е АД.

Abetalipoproteinemia. Серумните концентрации на холестерол, vit. А и Е са ниски.

Атаксия при vit. Е дефицит при мутация в α -токоферол-трансферния протеинов ген на 8 хромозома (8q13) с екстремно повтаряне на СТА/СТГ триплети. Клинично заболяването е подобно на фридрайховата атаксия (ранно начало, прогресираща спиноцеребеларна атаксия с проприорецептивна загуба, арефлексия и перифернонервна патология), но липсват дизартрия, скелетни и сърдечни увреждания. Установява се ниска стойност на vit. Е в серума (< 2,5 mg/l; норма 6–15 mg/l).

Фамилна спастична парализация с атаксия (болест на Strumpell). При усложнените форми могат да се наблюдават и атаксия, церебеларен синдром и амиотрофии.

Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия. При нея липсват церебеларна дизартрия и рефлекс на Babinski.

Спинален дизрафизъм (диастематомелия, дипломелия и скрит спинален дизрафизъм). В началото е възможна едностранна или двустранна деформация на стъпалата. МРТ разкрива характерна спинална патология в лумбо-сакралната област.

Спинален тумор. Симптомите и синдромите зависят от локализацията на процеса. Налице са промени в ЕМГ, възможен е компресивен ликворен синдром. Процесът се визуализира при невроизобразяващи изследвания.

Авитаминоза В₁₂. Налице е стомашна патология или гастрит, обуславяща авитаминозата, и анемичен синдром.

Лечението не променя хода на заболяването. Няма сигурна ефективност от лечението с Choline, Lecitine, Neostigmine и thyrotropin releasing

hormone. За потискане на миоклонуса е използван 5-hydroxytryptophan. За ефективността от приложението на антиоксиданти са необходими по-широк кръг клинични проучвания. Coenzume Q (400 mg/дн. и vit. E (2100 IU/дн.) са прилагани при малък брой болни с добри резултати, а ефективността на Idebenone, липидно разтворим антиоксидант, свързан с CoQ10, все още се проучва.

Симптоматично лечение се провежда при кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност. Ортопедично лечение се прилага при кифосколиоза и деформации на стъпалата.

Прогноза. Заболяването е бавно прогресиращо с инвалидизация около 15 г. след началото (между 3 и 44 г.). Леталният изход настъпва под и около 40 г. (между 21 до 69 г.), най-често в резултат на кардиомиопатия.

• **АРЦДЗ с ранно начало и запазени или повишени рефлексии**

Хетерогенна група ЦДЗ, с предимно АР унаследяване, но е възможно и АД и Х-свързано. Различават се от фридрайховата атаксия по запазените или повишени сухожилни рефлексии, липсата на кардиомиопатия, кифосколиоза и захарен диабет. Част от тези случаи се дължат на мутация на ген в хромозома 9.

Патоанатомия. Установяват се дегенеративни промени в гръбначния мозък, спиноцеребеларните и кортикоспиналните пътища.

Клиника. Церебеларната атаксия с различна степен на изразеност се комбинира с кортикоспинална увреда предимно в долните крайници, оптична атрофия, булбарна парализа (дизартрия, дисфагия), екстрапирамидна дистония и невропатия. При една от формите има хипогонадизъм.

Синдром на Ramsay Hunt (dyssinergia cerebellaris myoclonica). Хетерогенен синдром с АР, АД унаследяване или спорадични случаи. Началото на заболяването е между 10- и 20-годишна възраст.

Патоанатомия. Дегенерацията засяга задните стълбове, спиноцеребеларните пътища, nucl. dentatus и горните малкомозъчни крачета.

Клинична картина. Основната проява е интенционен полимиоклонус, активиращ се от шум, движения, тактилни стимули и емоционални фактори. Наблюдават се и генерализирани тонично-клонични припадъци, бавно прогресираща церебеларна атаксия, хипо-, арефлексия, деменция и глухота.

Диференциална диагноза. Интенционният полимиоклонус, освен при dyssinergia cerebellaris myoclonica на Ramsay Hunt, е характерен за редица други дегенеративни заболявания с начало в детско-юношеска възраст: прогресивна миоклонична епилепсия тип Lafora, фамилна миоклонична епилепсия тип Unverricht-Lundborg, ювенилна церебро-ретинална дегенерация, синдром „черешово петно и миоклонус“ при сиалидоза или невраминидоза, митохондриални енцефалопатии (MERRF) и денто-рубро-палидарна атрофия.

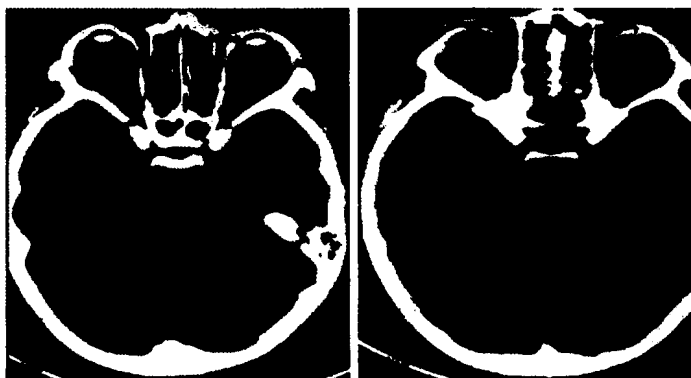
Лечение. Прилага се симптоматично лечение на миоклонуса с валпроати (10-50 mg/kg или 1000 до 2000 mg/дн.), Clonazepam (0,02 до 0,2 mg/kg или 1 до 6 mg/дн.) и 5-hydroxytryptophan.

9.4.2. Автозомно-доминантни церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало (AD SCA)

Те са хетерогенна група наследствени заболявания, с клинично многообразие, начало след 20-годишна възраст и честота 1 – 5/100 000. Изяснени са 34 локуса (SCA1-8, 10-15, 17-23, 25-36 и денто-рубро-палидо-луйзиева атрофия DRPLA) и 21 гени в различни хромозоми (табл. 9.9.). Мутациите са най-често повтарящи се екстремно триплетни цитозин-аденин-гуанин (CAG), установени при SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 и DRPLA. Налице са и други мутации: β -III Spectrin (SCA 5), TTBK2 (SCA11), PPP2R2B (SCA 12), ITPR1 (SCA 15 и 16), PDYN (SCA 23), FGF14 (SCA 27); каналопатии на Ca^{2+} волтажно-зависимите йонни канали (CACNA1A/Cav2.1 при SCA6 и EA2, CACNB4/Cav2.1 при ED5), на K^{+} канали (Kv1.1 при EA 1 и KCNC3/Kv3.3 при SCA13), Na^{+} канали (SCN1A при SMEI), глутаматните рецептори (SCA5, DRPLA и EA 6) и точкови мутации. За AD SCA е характерна антиципацията.

Церебеларният дегенеративен процес е изолиран при SCA 5, 6, 11, 14, 15, 16, 26 (т.нар. чиста кортикална церебеларна дегенерация или церебело-оливарна атрофия тип Holmes), съчетава се с пигментна дегенерация на ретината (SCA 7) или са налице различни комбинации от дегенерация на малкия мозък и базалните ганглии, мозъчната кора, зрителните нерви, понто-медуларна система, спинални пътища и периферни нерви (SCA 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 35 и DRPLA). (табл. 9.10.). Основната клинична изява

при всички АД SCA е атаксията и дизартрията. *Полиневропатен синдром* се наблюдава при SCA1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 14, 27, 18 и 25. Прогресираща *деменция* е налице при SCA2, 13, 17, 19, 21, DRPLA, *психози* – при DRPLA, SCA3, 17, 27. *Епилептичен синдром* е характерен за SCA10, 17, DRPLA. *Хореичният синдром* е водещ при SCA17, DRPLA, а *треморът и паркинсонизмът* – при SCA3, 9, 12, 2, 21. *Офталмопареза* се развива при SCA3, 2, 1 и 9, а *бавни сакади* – при SCA7, 1, 2, 3, 17 (виж табл. 9.9.). В зависимост от локализацията на дегенеративния процес при КТ/МРТ се визуализират оливо-пonto-церебеларна атрофия (SCA 1, 2, 3, 7, 13 и DRPLA) (фиг. 9.10. а, б) или кортико-церебеларна атрофия (SCA 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 25).



Фиг. 9.10. КТ при спиноцеребеларна атаксия с данни за малкoмoзъчна и стволова атрофия

Таблица 9.9. АД Спиноцеребеларни атаксии

SCA тип	Локус	Ген/протеин	Мутация	Клиника	Възраст в началото (г.)
SCA1 (OPCA)	6p22.3	ATXN1/ Ataxin 1	CAG повтаряне	Пирамидна увреда, нистагъм, бавни сакади, полиневропатия, деменция, офталмоареза	4-74
SCA2	12q24.13	ATXN2/ Ataxin 2	CAG повтаряне	Бавни сакади, паркинсонизъм, невропатия, миоклонус, деменция, офталмопареза	6-67
SCA3 (Machado-Joseph)	14q32.12	ATXN3/ Ataxin 3	CAG повтаряне	Екстрапирамиден синдром, спастичитет, нистагъм, офталмопареза, полиневропатия	5-65
SCA4	16q24-qter	SCA4/ Puratrophin-1	Точкова делеция	Чист церебеларен синдром или и аксонна сензорна невропатия	19-72
SCA5	11q13.2	SPTBN2/ Beta-III spectrin	Делеция, безсмислена	Чист церебеларен синдром, нистагъм, бавна прогресия	15-50
SCA6	19p13.13	CACNA1A/ CACNAIA	CAG повтаряне	Чист церебеларен синдром, бавна прогресия, алел с EA2 и фамилната хемиплегична мигрена	19-77
SCA7	3p14.1	ATXN7/ Ataxin 7	CAG повтаряне	Пигментна ретинопатия, офталмоплегия, глухота, пирамидна увреда	0.1-76
SCA8	13q21	KLHL1AS/ Kelch-like 1	CTG повтаряне	Сензорна невропатия с бавна прогресия	0-70
SCA9	-	-	Неизвестна	Атаксия, офталмоплегия	
SCA10	22q13.31	ATXN10/ Ataxin 10	ATTCT повтаряне	Епилептични припадъци, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-40
SCA11	15q14-q21.3	SCA11/ TTBK2	Точкови, делеции, инсерции	Чист церебеларен синдром, бавна прогресия	17-33
SCA12	5q32	PPP2R2B/ PPP2R2B	CAG повтаряне	Тремор на ръцете и главата, паркинсонизъм, хиперрефлексия, деменция, полиневропатия	8-55
SCA13	19q13.33	KCNC3/ KCNC3	Безсмислена	Забавено моторно развитие и умствена изостаналост	4-60

Таблица 9.9. (продължение)

SCA14	19q13.42	PRKCG/ PRKCG	Безсмислена	Лицева миокимия, миоклонус и фокална дистония, бавна прогресия	10-50
SCA15	3p24.2-pter	ITPR1/ ITPR1	Точкови, делеции	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или/и тремор на главата	
	10-66				
SCA16	8q23-q24.1	ITPR1	Делеции, точкови	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или/и тремор на главата	10-66
SCA17	6q27	TBP/ TBP	CAG повтаряне	Деменция, хорей, психоза, поведенчески отклонения, гърчове, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-70
SCA18	7q31-q32	-	-	Аксонна сензорна невропатия	10-37
SCA19	1p21-q21	-	-	Деменция	
SCA20	11q12	-	-	Дистония, калцификати в nucl. dentatus, тремор	19-64
SCA21	7p21.3-p15.1	-	-	Екстрапирамиден синдром, когнитивна увреда	6-30
SCA22	1p21-q23	-	-	Чист церебеларен синдром	10-46
SCA23	20p13-p12.2	PDYN	-	Чист церебеларен синдром или/и сензорна и пирамидна увреда	43-56
SCA24	1p36	-	-		
SCA25	2p21-p15	-	-	Тежка сензорна невропатия, FA-подобна	1.5-39
SCA26	19p13.3	-	-	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия	26-60
SCA27	13q33.1	FGF14/ FGF14	Безсмислена	Постурален тремор, дискинезия, деменция и поведенчески отклонения, бавна прогресия	12-40
SCA28	18p11.22-q11.2	AFG3L2	-	Офталмопареза, нистагъм, птоза, бавна прогресия	12-36
SCA29	3p26	-	-	Непрогресираща, вариabilен фенотип	Вродена
SCA30	4q34.3-q35.1	-	-	Бавно прогресираща атаксия, пирамидна увреда, нистагъм	След 20
SCA31	16q22	-	TGGAA повтаряне	Чист церебеларен синдром	
SCA32	7q32	-			
SCA35	20p13	TGM6		Невропатия	
SCA36	20p13	NOP56		Фасцикулации, мускулна слабост, късно начало	Късно начало
DRPLA	12p13.31	ATN1/	CAG повтаряне	Епилептични припадъци, хорей, деменция, миоклонус	0-59

Таблица 9.10. Синдроми и невропатология при АД спиноцеребеларните атаксии

AD-SCA	Клинична характеристика	Невропатология	Гени/локуси
AD-SCA I	Церебеларен синдром + други синдроми от ЦНС (офталмоплегия, пирамиден, екстрапирамиден синдром, деменция, невропатия)	Дегенерация на малък мозък, базални ганглии, мозъчна кора, зрителни нерви, понтомедуларна система, спинални пътища, периферни нерви	SCA1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 35, DRPLA
AD-SCA II	Церебеларен синдром с пигментна ретинопатия	Церебеларна и пигментна ретинална дегенерация	SCA7
AD-SCA III	Чист церебеларен синдром	Церебеларна дегенерация	SCA5,6, 10,11,14,15, 22,26,30, SCA NLa

9.4.2.1. Автосомно-доминантна церебрална атаксия тип Holmes, церебело-оливарна атрофия или чиста кортикална церебеларна дегенерация

Генният дефект за SCA 5 е в 11 хромозома (11p11-q11), а за SCA 6 – в 19 хромозома (19p13). Налице са спиноцеребеларни или церебеларни симптоми, липсват други екстрацеребеларни прояви.

Патоанатомия. Установяват се симетрична атрофия на церебелума, локализирана в предните части на vermis, а по-късно и на малкомозъчните хемисфери. Хистологично се разкриват дистрофични промени и загуба на клетки на Purkinje, в по-малка степен на грануларните клетки и дискретна демиелинизация и дистрофия в кортикоспиналните и спиноцеребеларните пътища.

Клинично започва след 40-годишна възраст. Развива се церебеларен синдром с предимно палеоцеребеларна характеристика (нистагъм, скандиран говор, статична, локомоторна и лека динамична атаксия). Възможни са околomotorни и паметови нарушения. Прогресията е много бавна. Инвалидизацията настъпва между 30 и 40 г. след началото на заболяването.

Изследвания. КТ и МРТ показват малкомозъчна атрофия, предимно във vermis и по-малко в латералния cerebellum. Липсват промени в ЕМГ, ЕНГ, ЗЕП, ССЕР, централното моторно проводно време и моторните евокирани потенциали.

9.4.2.2. Автосомно-доминантни церебеларни атаксии, церебро-церебеларни атаксии (АД спиноцеребеларни атаксии SCA), оливо-понто-церебеларни атрофии

Дегенеративният процес обхваща малкия и главния мозък. Разделят се на АДЦА от *обикновен тип* и от *необикновени типове*. Характерна е антиципацията с по-ранно начало и по-тежко протичане на заболяването в следващите поколения.

- **Оливо-понто-церебеларна атрофия тип I, АД спиноцеребеларна атаксия (SCA 1).** Установени са различни генни дефекти. При SCA 1 генният locus е в хромозома 6p22-23 и обуславя дефицит на ataxin 1. При SCA 6 генният locus е в хромозома 19p 13 и обуславя Ca^{2+} каналопатия с дефицит във волтажно-зависимите Ca^{2+} канали от P/Q тип. При SCA 4, която е най-честия тип, генният locus върху хромозома 16q 22.1 и дефектът е неизвестен.

Клинична картина. Унаследяването е АД. Началото е след 20-годишна възраст (между II и V десетилетие). При по-ранно начало еволюцията е по-бърза. Заболяването започва с атаксия на походката, дизартрия, слабост, стегнатост в краката, световъртеж и тремор. Развиват се панцеребеларен, квадрипирамиден, псевдобулбарен и екстрапирамиден синдроми, тремор на главата и деменция. В някои случаи е изразена долната спастична парапареза, съчетана с екстрапирамиден или полиневритен синдром. Допълнителни синдроми са двустранният хипакузис, катаракта-

та, оптичната атрофия, булбарната симптоматика и миоклонииите.

Изследвания. КТ и МРТ на главния мозък разкриват атрофия на cerebellum (преден лоб, горна част на среден лоб), мозъчния ствол (pons, понтинен тегментум), средния мозък, средното малкомозъчно краче и фронталната мозъчна кора. Разширени са III и IV вентрикули. ЕМГ е с белези на смесена сетивно-моторна невропатия, възможна е и преднорогова увреда.

Прогноза. Заболяването е бавно прогресиращо. Самостоятелната походка е възможна и след 20 г. от началото на заболяването.

- **Тип II – с невроретинална дегенерация (оливо-пonto-церебеларна атрофия III тип, SCA 7).** Унаследява се АД, с генен локус в хромозома 3p12-21.1, който обуславя дефицит на протеина ataxin 7.

Клинична картина. Началото на заболяването е между 2 г. и 65 г., най-често между 15- и 45-годишна възраст. Прогресията е бърза при по-ранно начало и по-бавна при късно начало. Развиват се последователно или едновременно прогресивна амблиопия и амавроза с разширени зеници поради макуларна дегенерация и прогресираща церебеларна атаксия (предимно неocereбеларен синдром без нистагъм). Възможни, но по-редки са пирамидната, спиналната, екстрапирамидната увреда, полиневропатията, деменцията и епилептичният синдром.

Изследвания. КТ и МРТ са с данни за мозъчностволова, малкомозъчна и в по-слаба степен мозъчнокорова атрофия. Характерни са атрофичните промени на тегментума, pons и средните малкомозъчни крачета с разширен, балониран IV вентрикул. ЕМГ и ЕНГ показват полиневропатия и преднорогова увреда. Офталмологичното изследване и флуоресцентната ангиография разкриват макуларна дегенерация. ЗЕП са патологично променени според макуларната дегенерация.

- **Спино-церебеларна атаксия 2, SCA 2.** Генният дефект в хромозома 12q 23-24.1 обуславя дефицит на ataxin 2. Началото е между 20- и 40-годишна възраст. Панцеребеларният синдром е с предимно неocereбеларни прояви. Характерно е забавянето на сакадните движения. КТ и МРТ разкриват церебеларна атрофия, включително на понтинния тегментум.

- **Болест на Machado–Joseph (спино-церебеларна атрофия-3, SCA 3, MJD 1).** Генният локус е в 14q24.3-32.2., свързан е с повтаряне на CAG триплети. При MJD2 генният локус е в хромозома 8q 23, с експанзия на CAGCGG и мутирал протеин ataxin 3. Унаследяването е АД. Честотата е висока при португалски фамилии (1/4000).

Патоанатомия. Установява се невронна загуба в nucl. dentatus, substantia nigra, предните и задните рога на гръбначния мозък, понтинните и околomotorните ядра и спиноцеребеларните пътища.

Клинична картина. Развиват се прогресираща церебеларна атаксия, пирамиден синдром, външна офталмоплегия, екстрапирамиден синдром (дистония, ригидност, брадикинезия), амиотрофия и полиневропатия. Описани са 4 подтипа на заболяването. При *I тип* началото е около 20-годишна възраст с бързо прогресиращи пирамиден и екстрапирамиден синдром и церебеларна атаксия. При *II тип* началото е между 20- и 50-годишна възраст (средно на 35 г.) с умерено бързо прогресиращи церебеларен синдром, пирамидни белези и външна офталмоплегия. При *III тип* началото е между 40- и 70-годишна възраст, с относително бавно прогресиращи церебеларна атаксия, външна офталмоплегия, дистални атрофии, фасцикулации и периферна невропатия. При *IV тип* се развиват церебеларна атаксия, паркинсонизъм, дистонии, дистална амиотрофия и сетивни нарушения.

Изследвания. КТ и МРТ разкриват мозъчностволова атрофия, подчертана в понтинния тегментум, cerebellum, фронталните и темпоралните дялове и pallidum.

- **Денто-рубро-палидо-луйзиева атрофия.** Генният локус е в хромозома 12 p с CAG тринуклеотидна повтаряемост. Заболяването е рядко, фамилно с АД унаследяване. Атаксията се съчетава с хореоатетоза, дистония, в редки случаи с миоклонус, паркинсонизъм, епилепсия и деменция.

Патоанатомия. Наблюдава се дегенерация в денторубралната (nucl. dentatus, горните малкомозъчни крачета и тегментума) и палидо-луйзиевата система (globus pallidus, еферентни пътища и субталамични ядра).

Клинична картина. Описани са 3 форми: *Атаксия*, предшестваща хореоатетозата и *окуломоторни нарушения* с вертикална погледна парализа. Началото е между 10- и 50-годишна възраст.

Псевдо-Хънтингтонова форма с начало между 10- и 70-годишна възраст, с прогресиращ хорейчен синдром, атаксия, погледна парализа, деменция, епилептичен синдром и психози. Основната диференциална диагноза при наличието на хорейчен синдром е с хорей на Huntington; **Миоклонус епилепсия**. Началото е между 10 и 30 годишна възраст с акционен и спонтанен миоклонус, миоклонични епилептични пристъпи, атаксия, деменция и пирамидна увреда със спастицитет.

Изследвания. МРТ разкрива разширен IV вентрикул поради атрофия на nucl. dentatus, горните малкомозъчни крачета и тегментума.

- **Синдром на Gerstmann–Straussler.** Много рядко заболяване с АД унаследяване, отнасящо се към групата на фамилните прионовни заболявания (виж „Бавновирисни енцефалити, причинени от необичайни персистиращи вируси“).

- **Периодична автозомно-доминантна церебеларна атаксия.** Установени са 7 локуса и са изяснени 4 гени дефекта при епизодичните атаксии. Описани са два подтипа на заболяването. При *I тип* е налице епизодична атаксия с миокимия при дефект в K^+ волтажно-зависим йонен канал KCNA 1 в 12p13. Характеризира се с кратки епизоди от атаксия, дизартрия и миотония, а между пристъпите с миокимия. При *II тип* е установена мутация в α_{1A} субединицата на P/Q-тип Ca^{2+} волтажно-зависим канал в 19p13 и епизодичната атаксия, отговаряща на лечение с Acetazolamide. Заболяването е с АД унаследяване с начало в детска или по-късна възраст. Протича с церебеларна атаксия, дизартрия, световъртеж, нистагъм и зрителни нарушения с продължителност от минути до дни.

Изследвания. МРТ разкрива атрофия на vermis.

Лечението е с Acetazolamide.

9.4.3. Идиопатични церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало

Представяват спорадични церебеларни дегенеративни заболявания, при които не се разкрива генен дефект, а началото е между III и VI десетилетие.

- **Идиопатична церебеларна атаксия тип**

Marie–Foix–Alajouanine. Заболяванията са спорадични с начало на симптомите след 30-годишна възраст (III и VI десетилетие) с прогресиращи атаксия на походката, скандирана дизартрия и световъртеж.

Клинична картина. Наблюдава се прогресиращ панцеребеларен синдром с предимно палеоцеребеларна или неоцеребеларна симптоматика. Установяват се нистагъм, скандиран говор, статична, локомоторна и подчертана динамична атаксия в крайниците. Възможни са околomotorни нарушения и леки паметови нарушения. Еволюцията е относително бърза с инвалидизиране между 1 и 15 г.

Изследвания. КТ и МРТ са с данни за малкомозъчна атрофия. ЕМГ промените при около 50% от пациентите са по типа на полиневропатия.

- **Идиопатична церебеларна атаксия тип Dejerine–Thomas** (без автономна и с автономна недостатъчност). Честотата на заболяването е 8/100 000 и съставлява 2/3 от всички ЦДЗ. Съотношението мъже:жени е 2:1.

Патоанатомията е подобна на оливо-пonto-церебеларната атрофия I (тип Menzel) с дегенеративни промени на средните малкомозъчни крачета, малкомозъчното бяло вещество, ядрата в rosp, долната олива и клетките на Purkinje. Не е ясно доколко дегенерацията на миелина е първична или вторична при ретроградна дегенерация на аксоните.

Клинична картина. При формата *без автономна недостатъчност* началото е между IV и VI десетилетие. Заболяването започва с атаксия на походката, световъртеж, слабост и повишен тонус в долни крайници. Неврологичното изследване разкрива разнообразно увреждане на ЦНС при съчетание от панцеребеларен, двустранен пирамиден, псевдобулбарен и екстрапирамиден синдром, полиневропатия от смесен тип, дискретни тазоворезервоарни нарушения, деменция, окуломоторни нарушения и оптична атрофия. Рядко се установяват пигментна ретинопатия и двустранен хипакузис. Инвалидизацията настъпва 5 – 10 г. след началото на клиничните прояви. Средната продължителност на заболяването е 8,1 г. (от 1 до 30 г.).

При формата с *автономна недостатъчност* успоредно с развитието на атаксия на походката се наблюдават автономни нарушения (тазоворезервоарни нарушения, импотентност, синкопи

поради ортостатична хипотензия). Заболяването е по-бързо прогресиращо и инвалидизацията настъпва между 2 – 4 г., а леталният изход – между 3,7 и 5,5 г. след началото на клиничните прояви.

Изследвания. КТ и МРТ на главния мозък са с данни за церебеларна хемисферна и мозъчностволова атрофия (атрофия на *pons* с разширение на понтинните цистерни, III и IV вентрикул). Атрофична е фронталната и перисилвиевата мозъчна кора. ЕМГ е с данни за сетивна и моторна полиневропатия, транскраниалната магнитна стимулация – с белези за нарушено пирамидно провеждане.

9.4.4. Диагноза, диференциална диагноза и лечение на ЦДЗ

Диагностицирането на ЦДЗ се базира на характеризиране на типа според възрастовото начало, клиничната характеристика, начина на унаследяване и генетичните изследвания при фамилените случаи, инвалидизацията, невроизобразяващите изследвания и ЕМГ. *Невроизобразяващите изследвания* са важни за диагнозата и диференциалната диагноза на ЦДЗ. МРТ е по-информативна. Тя по-добре визуализира атрофичните промени в структурите на малкия мозък, *pons*, разширението на IV вентрикул и атрофичните промени в гръбначния мозък при фридрайховата атаксия, както и в други структури на главния мозък при церебро-церебеларните атрофии. PET установява снижен метаболизъм в малкомозъчните хемисфери, *vermis*, фронталните и префронталните области. ЕМГ разкрива перифернонервна увреда, ЕЕГ – епилептична активност при епилептичен синдром. *Генетичните изследвания* доказват наличие на локуси, генни и метаболитни дефекти (виж табл. 9.8 и 9.9).

Диференциална диагноза на ХДЗ. При ранно начало се извършва диференциране от нехерeditарните заболявания, протичащи с атаксия/церебеларен синдром:

- *Малформации в развитието на малкия мозък и задната черепна ямка* (Синдром на Dandy-Walker, Arnold Chiari, Joubert, синингобулбия, платибазия и базиларна импресия). В тези случаи диагнозата се поставя чрез невроизобразяващи изследвания – МРТ на кранио-спинално ниво.

- *Персистиращи невроинфекции* с подостро протичане (SSPE, прогресиращ рубеолен панен-

цефалит, енцефалопатия при СПИН) с начален прогресиращ церебеларен синдром. Диагнозата се поставя чрез вирусологични и ликворни изследвания с доказване на интратекален синтез и ликворни антитела срещу персистиращите вирусни причинители.

- При прогресиращ ход се извършва **диференциране** от дегенеративни заболявания или дизметаболитни енцефалопатии, протичащи и с прогресиращ церебеларен синдром:

- *Невролипидози.* Началният церебеларен синдром е съчетан с прогресиращи квадрипареза, деменция, полимиоклонус, епилептични припадъци, ретинална и макуларна дегенерация. Доказва се определен ензимен дефицит на лизозомалните ензими, характерен за различните типове невролипидози (болест на Niemann-Pick, Gaucher, Tay-Sacks, цероидлипофусцинози, сиалидози). Виж „Невролипидози и левкодистрофии“.

- *Левкодистрофии.* Прогресиращият церебеларен синдром е успореден с пирамидна увреда, прогресираща амавроза, полиневропатия при дефицит на арилсулфатаза (метахроматична левкодистрофия), β-галактоцереброзидаза (глобоидо-клетъчна левкодистрофия тип Krabbe) и натрупване на дълговерижни мастни киселини (адренолевкодистрофия). Виж „Невролипидози и левкодистрофии“.

При късно начало диференциране на ЦДЗ от:

- *Неопластични заболявания, паранеопластична церебеларна дегенерация* при болест на Hodgkin, у жени с карцином на гърдата или овариален карцином с образуване на антитела срещу клетките на Purkinje (*anti-Yo; anti-Hu*).

- *Негоимъчни заболявания* – дефицит на vit. E, vit. B₁₂, фолиева киселина или биотидин.

- *Токсични фактори* (алкохолизъм и лекарствена злоупотреба).

Лечение. Липсва сигурно лечение на ЦДЗ. *Acetazolamide* се повлиява единствено периодичната церебеларна атаксия. Прилагат се vit. E при атаксия с дефицит на vit. E (2100 IU/дн.). *Coenzume Q* (400 mg/дн.) като антиоксидант е прилаган при малък брой болни с AP атаксии с установен *CoQ₁₀* дефицит, свързани с митохондриална дисфункция. Провеждат се проучвания за *Idobenone*, а липидно разтворим антиоксидант свързан с *Coenzume Q*. Провежда се *симптоматично лечение* на повишения мускулен тонус (*Baclofen*), на епилептичния синдром, на миоклонииите (*Valproate*, *Clon-*

азерам). Физикалната терапия има ограничени възможности. Болните се обучават в техники за стабилност и поддържане на максимална сигур-

ност. Ортопедично оперативно лечение се предприема при някои спинални деформации (атаксия на Friedreich) и деформации на стъпалата.

Литература

1. Божинов, С., Гълъбов, Г. Миопатии – клинични, биохимични, хистологични, хистохимични и електронно-микроскопски изследвания. София, Медицина и физкултура, 1973.
2. Георгиев, И., Цветанова, Е., Божинова, Т., Ванева, Д. Откриване на носителите на наследствеността при прогресивна мускулна дистрофия. Педиатрия, 1971, 24, 264-269.
3. Георгиев, Ив., Томов В. Популационно-генетични и клинично-генетични характеристики на херeditарните неврологични заболявания във Видинския регион. В: Основни проблеми на неврологията. Хаджилетрова, Е., ред., Пловдив, Полиграфия ЕАД, 1995, 207 – 208.
4. Ишпекова, Б. Електрофизиологични характеристики и диагностични критерии при някои наследствени невромускулни заболявания. Докт. дисертация, 1995.
5. Йорданова, А. Спинална мускулна атрофия. Молекулни характеристики и профилактика на болестта в България. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, София, 1998.
6. Манчев, И., Георгиев, И. Наследствено-дегенеративни заболявания в неврологията. Пловдив, Полиграфия, 1997.
7. Миланов, И. Клинично-електромиографски проучвания на тремора. Докторска дисертация, Катедра по неврология, Медицински университет, София, 1997, 271 стр.
8. Никоевски, Н. Проблеми на церебеларните дегенеративни заболявания у възрастните – нозология, класификация, клиника и обуславящите я (опорни) изследвания. Докторска дисертация, София, 1998.
9. Търнев, И. Клиничногенетично и епидемиологично изследване на шест новооткрити невромускулни заболявания сред ромите в България. Докт. дисертация, 2001.
10. Цветанова, Е., Георгиев, И., Ванева, Д., Божинова, Д. Клинично-биохимични изследвания за откриване на носители на прогресивна мускулна дистрофия. Съвременна медицина, 1976, 3, 11-15.
11. Цветанова, Е. Изоензимни промени в мускулната тъкан на болни от прогресивна мускулна дистрофия. Неврология, Психиатрия и Неврохирургия, 1971, 22, 79-86.
12. Янков, Я. Клинични и биохимични проучвания за откриване на носителство при X-рецесивна прогресивна мускулна дистрофия. Канд. дисертация, 1981.
13. Åhlberg, G., Borg, K., Edström, L., Anvret, M. WELANDER hereditary distal myopathy, a molecular genetic comparison to hereditary myopathies with inclusion bodies. *Neuromuscul. Disord.*, 1998, 8, 2, 111-114.
14. Albin, R.L. Dominant ataxias and Friedreich's ataxia: an update. *Curr. Opin. Neurol.*, 2003, 16, 507-514.
15. Argov, Z., Sadeh, M., Mazor, K., Soffer, D., Kahana, E., Eisenberg, I., Mitrani-Rosenbaum, S., Richard, I., Beckmann, J., Keers, S., Bashir, R., Bushby, K., Rosenmann, H. Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews. *Clinical And Genetic Features. Brain*, 2000, 123, 1229-1237.
16. Artuch, R., Brea-Calvo, G., Briones, P. Cerebellar ataxia with coenzyme Q₁₀ deficiency: Diagnosis and follow-up after coenzyme Q₁₀ supplementation. *J. Neurol. Sci.* 2006, 248, 153-158.
17. Au, K.M. Kennedy's disease. *Hong Kong Med. J.*, 2003, 9, 217-220.
18. Barker, P.B., Horska, A. Neuroimaging in leucodystrophies. *J. Child Neurol.*, 2004, 19, 559-570.
19. Ben Hamida, M., Ben Hamida, C., Zouari, M., Belal, S., Hemtati, F. Limb-girdle muscular dystrophy 2C: clinical aspects. *Neurom. Disord.*, 1996, 6, 6, 493-494.
20. Brat, P., van de Warrenburg, C., Sinke, R.J. et al. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2005, 64, 171-180.
21. Bredveld, G.J., van Wetten, B., de Raa G.D. et al. A new locus for a childhood onset, slowly progressive autosomal recessive spinocerebellar ataxia maps to chromosome 11p15. *J. Med. Genet.*, 2004, 41, 858-866.
22. Bushby, K.M. The limb-girdle muscular dystrophies: diagnostic guidelines. *Europ. J. Paediatr. Neurol.*, 1999, 3, 2, 53-58.
23. Calabrese, V., Lodi, R., Tonon, C. et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J. Neurol. Sci.*, 2005, 233, 145 – 162.
24. Crystal, R.G., Sondhi, D., Hackett, N.R. Clinical protocol. Administration of a replication deficient adeno-associated virus gene transfer vector expressing the human CLN2 cDNA to the brain of children with late infantile neuronal lipofuscinosis. *Hum. Gene Ther.*, 2004, 15, 1131-1154.
25. Delatycki, M.B., Williamson, R., Forrest, S.M. Friedreich ataxia; an overview. *J. Med. Genet.*, 2000, 37, 1 – 8.
26. Duenas, A.M., Goold, R., Giunti P. et al. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain*, 2006, 129, 1357-1370.
27. Emery, A.E.H. (ENMC): *Neuromuscular disorders: clinical and molecular genetics*. New York, John Wiley & Sons, 1998.
28. Emery, A.E.H. Review: The nosology of the spinal muscular atrophies. *J. Med. Genet.*, 1971, 8, 481-495.
29. European Neuromuscular Centre: www.enmc.org
30. Fardeau, M., Eymard, B., Mignard, C., et al. Chromosome 15-linked limb-girdle muscular dystrophy: clinical phenotypes in Reunion island and French metropolitan communities. *Neuromuscul. Disord.*, 1996, 6, 447-453.
31. Ferrante, M., Wilbourn, A. The Characteristic Electrodiagnostic Features of Kennedy's disease. *Muscle & Nerve*, 1997, 20, 323-329.

35.9. Церебеларни дегенеративни заболявания - В. Божинова- 35 стр

35.9.1. Автозомно – рецесивни атаксии

35.9.1.1. Конгенитални (инфантилни) херeditарни дегенеративни атаксии.

35.9.1.2. Херeditарни церебеларни дегенеративни атаксии с известен метаболитен дефект

35.9.2.1. Интермитентни ЦДА при метаболитни заболявания с AP или X-свързано предаване.

35.9.2.2. Прогресивни (неинтермитентни) ЦДА

35.9.2.3. ЦДА, асоциирани с дефектно ДНК възстановяване

35.9.2.4. Митохондриални болести

35.9.3. Автозомно – рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии с ранно начало

35.9.3.1. Спино – церебеларна атаксия, атаксия на Friedreich (ФА), болест на Friedreich, спино – церебеларни атаксии с хипо- или арефлексия

35.9.3.2. АРЦДЗ с ранно начало и запазени или повишени рефлексии

35.9.4. Автозомно-доминантни церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало

35.9.4.1. Идиопатични церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало

35.9.5. Диагноза, диференциална диагноза и лечение на ЦДЗ

35. 9. Божинова В. Церебеларни дегенеративни заболявания. В Неврология, П.р. Миланов, И. СТЕНО, Варна, 2021, 1032-1052

9.4. Церебеларни дегенеративни заболявания (атаксии, ЦДЗ, ЦДА)

В. Божинова

Те са хетерогенна група от невродегенеративни заболявания. Характеризират се с церебеларна дисфункция в резултат на изолирана дегенерация на церебелума, неговите аферентни и еферентни пътища и добавяне на неврологични прояви от увреждане на ретините, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви.

Основната клинична характеристика на всички е церебеларната атаксия. Тя може да бъде вродена, с начало от детската възраст или по-късно като резултат на изяснен метаболитен и генетичен дефект или с неясна причина. Протичането е хронично-прогресиращо или интермитентно.

Трудностите в класифицирането са обусловени от многообразието на етиологията, патогенезата и генетичната характеристика. При класификациите на ЦДЗ са използвани различни критерии - патологоанатомична характеристика, изяснена или неизяснена етиология, метаболитен и генетичен дефект, начин на унаследяване (АД, AP, X-рецесивно, майчино унаследяване), клинична характеристика с определено възрастово начало (детски, ювенилни форми с начало преди 20 г. и форми при възрастни), преобладаващ основен синдром и асоциирани синдроми (церебрални, екстрапирамидни, мозъчно-стволови, перифернонервни).

В последните класификации ЦДЗ се разделят на “херeditарните атаксии” с установен генетичен дефект, автозомно-доминантно (АД), автозомно-рецесивно (АР) и Х-рецесивно и с майчино унаследяване и “не-херeditарни атаксии” (идиопатични или спорадични случаи):

I. Херeditарните атаксии” с установен генетичен дефект

1. Автозомно-доминантни атаксии

- АД спиноцеребеларни атаксии (SCA)
- Епизодични атаксии (EA1-7)
- АД митохондриални болести с атаксия - Синдром на Leigh (LS), АД- оптична атрофия и глухота (ADOAD), АД- хронична прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром (AD-CPEO +)

2. Автозомно-рецесивни атаксии (при вродени дефекти в развитието; при метаболитни дефекти; при нарушения в ДНК възстановяването; дегенеративни прогресиращи и асоциирани с други симптоми)

- Friedreich фенотипно - подобни атаксии
 - Атаксия на Friedreich
 - Атаксия при дефицит на vitamin E
 - Abetalipoproteinemia
 - Болест на Refsum
- Friedreich фенотипно - подобни атаксии с церебеларна атрофия
 - Болест на Tay-Sachs с късно начало
 - Церебротендинозна ксантоматоза
 - Спиноцеребеларна атаксия с аксонална невропатия
 - АР митохондриални болести с атаксия: АР хронично прогресираща външна офталмоплегия (ARCPEO); сензорна атактична невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO); синдром на митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS), ювенилна спиноцеребеларна атаксия и епилепсия (SCAE); Синдром на Alpers (AS); инфантилна спиноцеребеларна атаксия (IOSCA); Миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия (MEMSA); Спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q10; дефицит на пируват-дехидрогеназния комплекс (PDC)
- Атаксии с ранно начало и церебеларна атрофия
 - Ataxia telangiectasia

- Ataxia telangiectasia-подобен синдром
- Атаксия с околомоторна апраксия 1 (AOA1)
- Атаксия с околомоторна апраксия 2 (AOA2)
- Charlevoix-Saguenay спастична атаксия
- Cayman ataxia
- Синдром на Marinesco-Sjogren

3. X-свързани

- Синдром X чуплива хромозома –тремор/атаксия
- X-свързани митохондриални болести и атаксия (XLSA/A)

4. Херетоатаксии с майчино унаследяване

- Точкови мутации
 - t-РНК или r-РНК гени - митохондриалната енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултно-подобни епизоди (MELAS); миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF)
 - гени, кодиращи субединиците на дихателната верига - Леберова наследствена оптична невропатия (LHON); невропатия, атаксия и пигментен ретинит (NARP); Синдром на Leigh (LS); синдром на Leigh с майчино предаване (MILS)
- Единични, големи делеции/дупликации (спорадични) - Хронична прогресираща външна офталмоплегия (CPEO); синдром на Kearns-Sayre (KSS); синдром на Pearson (PS)

II. Спорадични атаксии

- Церебеларна атаксия с късно начало
- Оливо-пonto-церебеларна атрофия (OPCA)
- Церебеларен тип мултисистемна атрофия

Епидемиология. Заболяемостта общо е около 6/100 000. Най-чести са идиопатичната церебеларна атаксия тип Dejerine - Thomas (8/100 000). Заболяемостта от AP атаксии е 2,2-7/100 000, като на Фридрайховата атаксия е 0,6-2/100 000. Честотата на АД спиноцеребеларни атаксии е 1-5/100 000. В изолирани популации с кръвно родство заболяемостта на наследствените ЦДЗ нараства до 13-184/100 000. В България честотата на наследствените атаксии е 3,39/100 000, а на атаксията на Friedreich – 1,87/100 000.

Патогенеза. Механизмите на дегенерацията на церебеларните неврони, аферентни и еферентни пътища на cerebellum и съпътстващите дегенеративни промени в ретината, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви са не напълно изяснени, но са подобни на другите невродегенеративни заболявания. Установени са редица генни дефекти при АР, АД, Х-рецесивното и майчиното унаследяване, които причиняват промени в ядрените и митохондриални белтъци (ataxin, aprataxin, senataxin, frataxin и др.) и клетъчния метаболизъм.

Тринуклеотидното свръхмерно повторение (амплификация) е най-честият изяснен генен дефект при ЦДЗ. При атаксията на Friedreich се повтаря триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) във frataxin гена в 9q13. Повторението на триплета цитозин-аденин-гуанин (CAG) е причина за 7 от автозомно-доминантните спиноцеребеларните атаксии (SCA) SCA1; SCA2; SCA3; SCA6; SCA7; SCA17 и денто – рубро – палидо – луйзиева атрофия (DRPLA). Той се експресира като поли-Q последователности в протеини, установен и при Хънтингтоновата хорей и спиналната булбарна мускулна атрофия. Агрегати от Ubiquitin– поли - Q последователности се установяват в ядрата на невроните при SCA 1,2,3,7,17 и DRPLA и в цитоплазмата при SCA 2. Обсъжда се тяхната клетъчна токсичност и възможността за предизвикване на невронна смърт. При SCA 8 и 12, повтарящи се триплети извън кодиращата област на заболяването водят до дизрегулация на генната експресия. При SCA10 се повтаря АТТСТ, а при SCA 31 – TGGAA.

Нарушение и прекъсване на процесите на транскрипция са установени при SCA-7 (OPCA-III с макулна дегенерация) поради дефицит на ataxin – 7, който е необходим за нормалната транскрипция.

Митохондриалната дисфункция и оксидативният стрес са основни патогенезни звена при *атаксията на Friedreich*, атаксията с Vit. Е дефицит и някои АД спино – церебеларни атаксии (оливопонтocereбеларни атрофии) и на атаксиите при митохондриални болести. Амплификацията на GAA във Frataxin гена супресира генната експресия на протеина Frataxin- митохондриален матриксен протеин. Дефицитът му води до натрупване на желязо, нарушена функция на митохондриалните дихателни вериги, повишаване на свободните радикали, оксидативен стрес и клетъчна смърт. Мутацията в α -токоферол трансфер протеиновия ген при *атаксията с Vit. Е дефицит* също причинява митохондриална дисфункция и оксидативен стрес. При *митохондриалните болести* с мултисистемно засягане са налице различни мутации с

AP, АД или майчино унаследяване: при мутации в t-PHK или r-PHK гени - митохондриалната енцефаломиопатия с лактатна ацидоза и инсултноподобни епизоди (MELAS), миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF). При гени, кодиращи субединиците на дихателната верига - Леберова наследствена оптична невропатия (LHON), невропатия, атаксия и пигментен ретинит (NARP), синдром на Leigh (LS) и синдром на Leigh с майчино предаване (MILS). Чрез единични, големи делеции/дупликации - хронично прогресираща външна офталмоплегия с AP или АД предаване (CPEO), Kearns-Sayre syndrome (KSS) и Pearson syndrome (PS). С АД предаване са: АД - оптична атрофия и глухота (ADOAD), АД - хронична прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром (AD-CPEO +). С AP предаване - AP хронично прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром (AR CPEO +); сензорна атактична невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO); синдром на митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS), ювенилна спиноцеребеларна атаксия и епилепсия (SCAE); синдром на Alpers (AS); инфантилна спиноцеребеларна атаксия (IOSCA); миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия (MEMSA), спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q10 и дефицит на пируват-деhidрогеназния комплекс (PDC).

Каналопатии. При SCA 6 екстремната CAG повтораемост в CaCNA1A ген, кодиращ α -субединицата на волтажно-зависимите Ca^{2+} канали от P/Q тип, води до увреда на нормалната функция на Ca^{2+} канали, успоредно с натрупването на Poly Q-агрегати в цитоплазмата на невроните. Увреда на волтажно-зависимите Ca^{2+} канали е установена и при епизодичните атаксии EA2 и ED5, на K^+ канали KCNA1/Kv1.1 при EA 1 и на KCNC3/Kv3.3 при SCA13 и на глутаматните рецептори - при SCA5, DRPLA и EA 6.

Дизрегулация на фосфорилирането настъпва в резултат на патологично увеличен брой CAG повтори при SCA 12 и SCA 14. Нарушават се функциите на гени, кодиращи мозъчно-специфични регулаторни субединици на протеинните серин/треонин фосфатази, регулиращи фосфорилирането в голям брой клетъчни процеси, включително калциево-чувствителни сигнализиращи пътища.

Увреди на аксоналния транспорт. Цитоплазмените поли-Q-съдържащи протеини увреждат аксоналния транспорт и довеждат до дендритна или аксонална патология и невронна дисфункция.

Увреда на ДНК възстановяването е основната патогенеза при Ataxia-teleangiectasia, Ataxia-teleangiectasia-подобния синдром и атаксия с окуломоторна апраксия тип 1 и тип 2 поради мутации в ДНК възстановяващите протеини и дефект в

протеинкиназа със серин/треонин – киназна активност, отговорна за възстановяването на дефектната ДНК.

Уреда на Ubiquitin – протеозомни пътища. Поли Q-белтъчните агрегати увреждат протеиновия клирънс и протеолитичния капацитет, необходим за поддържане на нормалната клетъчна протеинова хомеостаза. При разграждането на поли Q-белтъците в протеозомите се натрупват поли Q-фрагменти. Ataxin-3 е поли Ubiquitin – свързан протеин с директна роля в протеиновия клирънс. Дефицитът му при SCA-3 (болест на Machado-Joseph) нарушава протеиновия метаболизъм.

Кратката практическа класификация на церебеларните дегенеративни заболявания, съобразена с етиологията, възрастовото начало и начина на предаване на херeditарните атаксии, включва следните 3 основни групи ЦДЗ:

- 1. Автозомно-рецесивни атаксии: конгенитални, метаболитни, с нарушения в ДНК възстановяването и дегенеративни (Атаксия на Friedreich; ЦДА с ранно начало, запазени или повишени рефлексии, ЦДА с миоклонус епилепсия (dyssinergia cerebellaris myoclonica, синдром на Ramsay Hunt) и др. (Табл. 9.4.1). AP атаксиите са с ранно начало.**
- 2. Автозомно-доминантни - АД спиноцеребеларни атаксии - 34 с изяснени локуси и при 21 от тях с установени точните мутирани гени (Табл. 9.4.2) и епизодични атаксии - изяснени локуси при 7 типа и генни дефекти при 4 от тях. АД атаксиите са с късно начало.**
- 3. Спорадични /идиопатични церебеларни атаксии с късно начало.**

Клиника на херeditодегенеративните атаксии

9.4.1. Автозомно – рецесивни атаксии (конгенитални, с известен метаболитен дефект, с нарушения в ДНК възстановяването, дегенеративни).

Представяват генетично и фенотипно хетерогенна група от редки заболявания, ангажиращи едновременно ЦНС (мозъчния ствол, малкия и гръбначния мозък и спиноцеребеларните пътища), периферната нервна система и други органи и системи (Таблица 1). *Типично за тях е ранното начало (преди 20-годишна възраст).* Протичат без прогресия, интермитентно или с прогресиращ ход.

Таблица 9.4.1. AP атаксии- генни дефекти/локуси

	Заболяване	Ген	Локус	Възраст в началото (г.)
--	------------	-----	-------	-------------------------

Конгенитални и атаксии	Синдром на Joubert		9q34	Вродени
	JBTS1	JBTS1	9q34	
	JBTS2	CORS2	11p12-p13.3	
	JBTS3	(JBTS2)	6q23	
	JBTS4	AHI1 (AHI1)	2q13	
	JBTS5	(NPHP1) (CEP290 или NPHP6)	12q21.32	
Атаксии с известен метаболитен дефект	Атаксия с дефицит на витамин Е	Alpha tocopherol transfer protein	8q13	2-52
	Абеталипопротеинемия	Microsomal triglyceride transfer protein	4q22-24	След 10 г.
	Болест на Refsum	Phytanoyl-CoA hydroxylase (PhyH) Peroxisomal biogenesis factor-7 (PEX7)	10pter-p11.2 6q22-q24	От кърмаческа до 28 (50)
	Церебротендинозна ксантоматоза	(CYP27)	2q33-qter	От кърмаческа до 16
	Метахроматична левкодистрофия	ARSA	22q13	От кърмаческа възраст
	Болест на Krabbe	GALC	14q31	От кърмаческа възраст
	Niemann-Pick C	NPC1	18q11-121	
	GM1 ганглиозидоза	GLB1/3p21.33		Детска възраст

	Болест на Tay-Sachs (GM2-ганглиозидоза, хексаминидазен дефицит	HEXA/15q23- 24		Детска възраст
	Болест на Wilson	ATP7B/ 13q14-21		3-50
Атаксии, обусловени от нарушения в ДНК възстановява нето	Ataxia telangiectasia	ATM	11q22.3	2-22
	Ataxia telangiectasia- подобен синдром (ATLD)	MRE11A	11q21	7-22
	Атаксия окуломоторна апраксия 1 (AOA1)	Apraxin	9p13	2-16
	Атаксия окуломоторна апраксия 2 (AOA2=SCAR1)	Senataxin	9q34	10-22
	Спиноцеребеларна атаксия с аксонална невропатия (SCAN 1)	Tyrosyl DNA phosphodiester ase 1	14q31	След 10
	Xeroderma Pigmentosum (XP)	XPA	9q22.3	1-2
	XP група А	XPB/ERCC3	2q21	
	XP група В	XPC	3p25	
	XP група С	XPD/ERCC2	19q13.2-	
	XP група D	XPE (DDB2)	q13.3	
XP група E	XPF/ERCC4	11p12-p11		
XP група F	XPG/ERCC5	16p13.3-		
XP група G	POLH	p13.3		
XP вариант с нормална ДНК репарация	(POLH)	13q32-q33 6p21.1-p12		
	Соскауне синдром	SCN1		кърмаческа възраст
Дегенератив ни атаксии	Болест на Friedreich	frataxin	9q13	2 - 48
	Спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay		13q12	1-10
	Ранна церебеларна атаксия със съхранени СНР		13q11-12	кърмаческа възраст
	Спиноцеребеларна атаксия с начало в детска	Twinkle (C10orf2)	10q22.3- q24.1	5-10

	възраст			
	Синдром на Marinesco-Sjogren • Класическа форма • Съчетана с миоглобинурия	SIL1 (SIL1)	5q32 18qter	кърмаческа възраст
	Митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS)	Polymerase ■ (POLG)	15q25	Юношеска възраст
	Спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q10		9p13	1-3
	Задностълбцова атаксия и пигментен ретинит	AXPC1	1q31	След 1
	Церебеларна атаксия с нистагъм и засягане на периферния двигателен неврон	ANO10	3p21.32- p22.3	След 1
	“Vanishing white matter” disease (детска атаксия с централна хипомиелинизация)	EIF2B1, B2, B3, B4, B5	12, 14q24, 1, 2p23, 3q27	От детска възраст

9.4.1.1. Конгенитални (инфантилни) херeditарни дегенеративни атаксии.

Те са непрогресиращи, с или без церебеларна хипоплазия и се съчетават с умствена изостаналост, вродена катаракта, аниридия, абнормни очни движения, спастицитет, микроцефалия и хиперпнея.

1. **Синдромът на Joubert** се характеризира с AP предаване, вродена вермисна хипоплазия, мускулна хипотония, атаксия, епизодична хиперпнея и аритмично дишане, абнормни движения на очите и езика и умствена изостаналост.

2. **Синдром на Marinesco – Sjogren.** Установен е генен дефект в 5q31 и AP предаване. Характеризира се с церебеларна атаксия, микрофтальмия, вродена катаракта, скелетни аномалии, миопатия и умствено изоставане. Възможни са и пигментен ретинит, аниридия, мидриаза, бъбречни и хематологични заболявания. Установява се малкомозъчна атрофия, засягаща вермиса, малкомозъчната кора със загуба на клетките на Purkinje, грануларните клетки и глиоза на nucl. dentatus.

3. **Синдром на Gillespie.** Налице е умствена изостаналост, частична аниридия с неизяснено или AP предаване.

9.4.1.2. Херeditарни церебеларни дегенеративни атаксии с известен метаболитен дефект

9.4.1.2.1. Интермитентни ЦДА при метаболитни заболявания с AP или X-свързано предаване.

Клинично се манифестират в ранна или по-късна детска възраст с рецидивиращи епизоди на атаксия с или без сомнолентност и повръщане, които продължават дни или седмици. Често се провокират от фебрилитет, дефицитно хранене и грешки в диетата.

Хиперамонемия. Причинява се от различен по степен дефицит на един от 6 ензими на урейния цикъл – карбамилфосфат – синтетаза, орнитин – транскарбамилаза, аргининсукцинат – синтетаза, аргининсукцинат лиаза, аргиназа и N-ацетилглутамат синтетаза. Нарушава се превръщането на амоняка в урея. В зависимост от ензимния дефект се установяват аргининсукцинатна ацидурия, цитрулинурия, хипераргининемия или хиперамонемия. Неонаталната форма се изява с безапетитие, повръщане, сомнолентност, хиперпнея, хипотония, респираторна алкалоза, епилептични припадъци и кома. При частичен ензимен дефицит заболяването започва в детско – юношеска възраст с епизоди от сомнолентност, повръщане, *атаксия* и епилептични припадъци. Установява се хиперамонемия, а при МРТ – мозъчен оток.

Аминоацидурии: болест на Hartnup (генен дефект в 5p15), интермитентна разклонено-верижна кетоацидурия или “урин с дъх на кленов сироп” (генен дефект в 19q13), изовалерианова ацидемия, гама-глутамил-цистеин синтетазен дефицит, други аминокиселини и органични ацидопатии. От кърмаческа възраст епизодично при фебрилитет, свръхконсумация на белтъци или други грешки в диетата се развиват интермитентни епизоди от ацидоза или кетоза и хиперамонемия. Протичат със сомнолентност, повръщане и атаксия. Възможна е и умствена изостаналост.

Нарушения на пируватния и лактатния метаболизъм: пируват дехидрогеназен дефицит; пируват-карбоксилазен дефицит; синдром на Leigh – субакутна некротизираща енцефаломиелопатия. Характеризира се с множествени симетрични некротични лезии в мозъчния ствол, базалните ганглии, thalamus, малкия и гръбначен мозък и зрителните нерви. Установен е дефицит в пируват-дехидрогеназния комплекс, цитохром С оксидазата, точкови мутации в митохондриалната АТР-аза и митохондриалната транспортна ДНК. Заболяването е рецидивиращо и започва най-често в кърмаческа възраст и

рядко по-късно. Протича с адинамия, безапетитие, хипотония, сомнолентност и повръщане. Най-характерни прояви са ритъмните разстройства на дишането (хипервентиляция), нуклеарната или супрануклеарна парализа с лезии на очедвигателни нерви или погледни парализи, *палеоцеребеларната атаксия*, *интенционният тремор*, екстрапирамидните хиперкинезии (хореоатетоза, дистония), слепота, пигментната дегенерация на ретината и епилептичните припадъци. В ликвора се установяват повишени стойности на лактат и пируват. При КТ и МРТ се намират множествени лезии в мозъчния ствол, базалните ганглии, thalamus, малкия и гръбначен мозък.

9.4.1.2.2. Прогресивни (неинтермитентни) ЦДА

Abetalipoproteinemia (синдром на Bassen-Kornzeig, neuroacantocytosis). Заболяването е рядко, с AR предаване и генен дефект в 4q 22-24, липса на β – липопротеини и дефицит на мастната абсорбция, включително на Vit. А и Vit. Е. Характеризира се с акантоцитоза, хипохолестеролемия, снижени нископлътностни липопротеини, прогресираща дегенерация на задните стълбци, полиневропатия, умствена изостаналост и пигментна дегенерация на ретината. Започва от ранно детство с прояви на цъолиаксия (диарии и стеатореа) повръщане и телесна хипотрофия. Между 5 и 10 годишна възраст се развива Фридрайх – подобна атаксия с арефлексия, увредена дълбока сетивност, мускулна слабост, положителен рефлекс на Babinski, умствена изостаналост, както и ретинална дегенерация и слепота.

Hypobetalipoproteinemia. AR заболяване с генен дефект в 2p24-p23и 1p34.1-p32. Клинично е подобна на абеталипопротеинемията, но протича с непълна липса на високоплътностни плазмени липопротеини и редуцирани нископлътностни плазмени липопротеини, холестерол и фосфолипиди. Холестероловите естери се натрупват в ретикуло – ендотелната система и причиняват увеличаване на размерите на тонзилите, лимфните възли, черния дроб и слезката. Развиват се пигментен ретинит и полиневропатия.

Атаксия е налице при някои *невролипидози* (болест на Nimann-Pick C, GM 1 и GM 2 ганглиозидози и невронални цероидлипофусцинози), *левкодистрофии* (метахроматична, болест на Krabbe) и *левкоенцефалопатии* (болестта Vanishing white matter или детска атаксия с централна хипомиелинизация; Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и cerebellum или H-ABC). Виж “Невролипидози и левкодистрофии”.

9.4.1.2.3. ЦДА, асоциирани с дефектно ДНК възстановяване

Ataxia-teleangiectasia (синдром на Louis-Bar). Заболяването е с мутация в ATM гена в 11 хромозома (11q22-23) и дефицитът на серин-треонин протеинкиназа. Причинява дефектно ДНК възстановяване. Протича с прогресираща малкомозъчна атаксия, хореоатетоза, окуломоторна апраксия, мускулна хипотония, отслабени сухожилни рефлексни, телеангиектазии по конюнктивите и кожата, IgA и IgE дефицит, лимфоретикуларни неоплазми (левкемии и В-клетъчни лимфоми) и други тумори, инсулино-резистентен захарен диабет. Диагностицира се при наличие на повишено ниво на алфа-фетопротейн, карциноембрионален антиген, нарушен клетъчен имунитет и Ig A дефицит и КТ и МРТ данни за церебеларна атрофия (Фиг. 9.4.1. а, б).

Ataxia telangiectasia-подобен синдром е с AP предаване при мутация в Mre11A ген в 11q21. Клинично е подобен на Ataxia-teleangiectasia, но е с по-късно начало, по-бавна прогресия, няма телеангиектазии и имуноглобулините са нормални.

Атаксия с окуломоторна апраксия I и II тип (“атаксия-телеангиектазия – подобни синдроми”). При **I тип** генният дефект е в 9p13 и причинява дефектен синтез в протеина aprataxin. Атаксията е с ранно начало (3-12 г.). Установяват се хореотатетоза, невропатия, умствено изоставане и хипоалбуминемия. При **II тип** генният дефект е в 9q34 и води до дефектен синтез на протеин senataxin. Началото е в детско-юношеска възраст (между 10 и 22 г.) с изява на атаксия, окуломоторна апраксия, сензомоторна невропатия, повишени стойности на серумна креатинкиназа, гама-глобулини и алфа-фетопротейн.

Спиноцеребеларна атаксия с аксонална невропатия (SCAN 1). Заболяването е с AP предаване на мутация в TDP1-гена в 14q31, обуславящ дефицит на топоизомераза I и увреда на ДНК възстановяването. Протича с аксонална сензомоторна полиневропатия, епилептични пристъпи и мозъчна атрофия. Установява се лека хиперхолестеролемия и гранична хипоалбуминемия.

Xeroderma pigmentosum. Синдромът е рядък, неврокутанен, с AP унаследяване и дефектно ДНК възстановяване при ултравиолетова ирадиация. Характеризира се с дерматити при излагане на слънце, кератоза и чести кожни тумори (карциноми, меланоми, ангиоми, саркоми). Около 20% от пациентите имат микроцефалия, умствена изостаналост, *прогресираща атаксия*, глухота, невропатия, спастична квадрипареза и забавен растеж. Патологоанатомично се установява загуба на неврони в малкомозъчната кора, мозъчния ствол, базалните ядра и мозъчната кора.

Синдромът на Cockayne е рядък, с дефектно ДНК възстановяване и AP унаследяване, генен дефект в SKN1 гена в 5 хромозома. Клинично се характеризира с

лицев дизморфизъм, забавен растеж, липса на подкожна мастна тъкан, фотосензитивен дерматит, прогресираща деменция, пигментен ретинит, вродена катаракта, глухота и невропатия. За разлика от Xeroderma pigmentosum се установява левкодистрофия и калцираща вазопатия в базалните ядра и nucl. dentatus.

9.4.1.2.4. Митохондриални болести

Атаксията е синдром при редица митохондриални болести с мултисистемно засягане (ЦНС и ПНС, мускули, сърце, бъбреци и костен мозък). *AP митохондриални болести с атаксия* са синдром на Kearn-Sayre, синдром на митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS); *AP хронично прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром (AR CPEO +)*; сензорна атактична невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO); ювенилна спиноцеребеларна атаксия и епилепсия (SCAE); синдром на Alpers (AS); инфантилна спиноцеребеларна атаксия (IOSCA), миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия (MEMSA), спиноцеребеларната атаксия с дефицит на CoQ10 и дефицит на PDC). *AD митохондриални болести с атаксия* са синдрома на Leigh, АД-оптичната атрофия и глухота (ADOAD), АД-хронично прогресираща външна офталмоплегия (AD-CPEO). С майчино унаследяване са MELAS, MERRF, невропатия, атаксия и пигментен ретинит (NARP) и Леберова наследствена оптична невропатия (LHON).

Синдром на Kearn-Sayre. Установени са различни точкови мутации в митохондриалната тДНК. Заболяването започва между 5 и 15 г., с развитие на пигментен ретинит, прогресиращи външна офталмоплегия, *церебеларен синдром*, миопатен синдром с начало в шийните и проксимални мускули на горни крайници и сърдечен AV блок. Възможни са катаракта, глухота, ихтиоза, ендокринопатии, ренална тубулна ацидоза и забавен растеж. Установява се повишен ликворен лактат, нормална или повишена серумна креатинкиназа до 600 UI/l, промени в зрителните предизвикани потенциали и разкъсани червени влакна в мускулната биопсия.

Митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS). Причинява се от мутация в POLG-гена в 15q25 (mtДНК полимераза-гама). Началото е между 5 и 41 г. Развива се прогресираща атаксия на походката, дизартрия, хипо- до арефлексия в долни крайници, смутен вибрационен и ставномускулен усет, нистагъм, хиперкинези, когнитивни нарушения, възможни са и епилептични припадъци.

MERRF (myoclonic epilepsy with ragged – red fibres, миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна). При около 80% от случаите са установени точкови

мутации в nt-8344 локус на tRNA_{Lys} ген и други мутации. Характеризира се с миоклонус, миоклонична епилепсия, *прогресираща малкомозъчна атаксия* и миопатия с начало в детска или юношеска възраст. Възможни са и глухота, атрофия на n. opticus, прогресираща външна офталмоплегия, невропатия и липоми.

9.4.1.3. Автосомно – рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии с ранно начало

Проявяват се преди 20 годишна възраст. Разделят се на автосомно – рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии или спино – церебеларни атаксии с хипо- или арефлексия (атаксия на Friedreich) и ЦДА с ранно начало, запазени или повишени рефлексии и ЦДА с миоклонус епилепсия (синдром на Ramsay Hunt).

9.4.1.3.1. Спино – церебеларна атаксия, атаксия на Friedreich (ФА), болест на Friedreich, спино – церебеларни атаксии с хипо- или арефлексия

Епидемиология. Атаксията на Friedreich е най-честата АР-херeditарна атаксия. Заболяемостта и е 0,6-2/100 000, честотата на генно носителство е 1:100.

Етиологията е свързана с мутация във FRDA гена в 9 хромозома (9q12-21.1). Генът съдържа 7 екзона и е отговорен за синтеза на протеин *frataxin*. При 98% от случаите мутацията е повторение на триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) между 800 и 1000 пъти в първия интрон на гена. Нормално повторението на триплета е от 7 до 22 пъти, а фенотипно заболяването се проявява при повтаряне над 90 пъти. Описани са 17 точкови мутации в единия алел и със свръхмерно повтаряне на триплета в другия алел и втори генен локус 9p23-p11.

Патогенеза. В резултат на мутацията се синтезира недостатъчно количество на *frataxin* в ЦНС в клетките на гръбначния и малкия мозък, в по-слаба степен в мозъчната кора, както и в сърдечните и скелетните мускулни клетки, черния дроб и панкреаса. По-големият брой повторения на триплета GAA води до по-значителния дефицит на *frataxin*, по-ранно начало на заболяването и по-тежката клинична картина, включително развитието на кардиомиопатия и захарен диабет. *Frataxin* е необходим за синтеза на желязно-серни комплекси и биосинтеза на хем, детоксикацията на реактивни свободни радикали чрез активация на глутатион-пероксидазата и повишаване на нивата на тиолите. При дефицита му в митохондриите се натрупва свободно желязо, нарушава се функцията на дихателните вериги, повишават се нивата на свободните радикали и

възниква оксидативен стрес и клетъчна смърт.

Патоморфология. Засягат се предимно гръбначно-мозъчни структури-спиналните ганглии, пътищата на Goll, Burdach, Gower и кортико – спиналните пътища. Макроскопски гръбначният мозък е с редуциран обем на задните и странични стълбове. Установява се дегенерация и глиоза в задните стълбове, по-изразена във *fasciculus gracilis*, спиноцеребеларните пътища, задните коренчета и пирамидните пътища дистално след прекръстосването им в продълговатия мозък, при относително съхранени проксимални структури. С дегенеративни промени и намален брой са големите неврони в спиналните ганглии, клетките в колоната на Clarke в задните рога на гръбначния мозък, *nucleus dentatus* и ядрата на VIII, X и XII краниален нерв, а оскъдно са засегнати клетките на малкомозъчната кора. В периферните нерви се установява дегенерация на дебеломиелинизираните неврвни влакна. Наблюдава се хипертрофична кардиомиопатия с железни отлагания в миоцитите и миокардиофиброза.

Клинична картина. Началото на заболяването е преди 20 г. (най-често между 8 и 15 г.), почти никога след 25 годишна възраст. Симптомите и синдромите, включени в диагностичните критерии за атаксия на Friedreich (по A. Harding), според честотата и изявата във времето се групират на основни, второстепенни и третостепенни. Има и олигосимптомни форми.

Основните симптоми са:

1. *Прогресираща спино – церебеларна атаксия* с начална промяна на походката поради дегенерация на клетки в спиналните ганглии, задните коренчета, задните стълбове и спино – церебеларните пътища, с положителен симптом на Romberg. Най-често атаксията в долните крайници е симетрична и бавно прогресираща, но е възможна и асиметрична изява в началото или остро развитие след фебрилно заболяване. Атаксията в горните крайниците с интенционен и акционен тремор се изявява месеци или години след засягането на долните крайници.

2. Хипо- до арефлексия за коленните и ахилови рефлексии.

3. Положителен рефлекс на Babinski.

Второстепенните симптоми се появяват по-късно във времето, но след 5-10 годишна еволюция на заболяването се установяват при всички пациенти. Развиват се дизартрия със скандиран говор, пирамидна симптоматика в краката, арефлексия в ръцете и дистална загуба на ставно-мускулен усет в краката. Сколиозата, поради спинален мускулен дизбаланс, прогресира и влошава кардио-пулмоналния статус на

болните.

Третостепенните симптоми се наблюдават при по-малко от 50% от болните. Налице е нистагъм, най-често хоризонтален и много по-рядко вертикален и ротаторен. Диагностицират се оптична атрофия и сензоневронална глухота. Полиневропатията се характеризира с дистална слабост и амиотрофия, нарушен усет за болка, температура и дискриминация. Мускулният тонус е намален или нормален. Походката е по церебеларен и полиневритен тип. Тазово-резервоарните нарушения, поради автономна сфинктерна дисфункция, протичат с императивни позиви за уриниране, ретенция и вторична инконтиненция. Наблюдават се мускулни спазми и крампи, особено нощем. Характерна е деформацията на стъпалата по типа на *pes cavus* или *pes equinovarus* с т.н. Фридрайхово стъпало с висок свод, палец “чукче” и флексия на пръстите. Захарен диабет има при 10% от болните, а при други 10% - нарушен глюкозен толеранс.

Сколиозата и *pes cavus* в някои случаи предшестват неврологичните синдроми, в други случаи се развиват 5-10 г. след началото на заболяването. **Кардиомиопатията** се диагностицира ехокардиографски и може да бъде относително ранен белег. Прогресира във времето и най-често е причина за леталния изход. Развива се и миокардиосклероза, а в късните стадии – сърдечна недостатъчност. Могат да се наблюдават ритъмни и проводни сърдечни нарушения (тахикардии, аритмии и предсърдно мъждене).

Диагностични критерии за атаксия на Friedreich (no A. Harding)

Основни критерии, наблюдавани при над 95% от случаите

- Автозомно-рецесивно унаследяване
- Начало преди 25 г. възраст
- Прогресираща атаксия на крайниците и походката
- Липсващи коленни и ахилови рефлекс
- Естензорен плантарен отговор (рефлекс на Babinski)
- Скорост по двигателните влакна на n. medianus > 40 m/s
- Ниски или липсващи СНАП

Допълнителни критерии, наблюдавани при > 65% от случаите

- Дизартрия
- Пирамидна симптоматика в краката
- Липсващи рефлекс в ръцете
- Дистална загуба на ставно-мускулен усет в краката

- Сколиоза
- Абнормна ЕКГ

Други критерии, наблюдавани при < 50% от случаите

- Нистагъм
- Оптична атрофия
- Глухота
- Дистална слабост и амиотрофия
- Pes cavus
- Захарен диабет
- След 5-10 г. развитие на заболяването се установяват при всички пациенти

Изследвания:

- ЕМГ разкрива белези на аксонална сетивна невропатия. Скоростта по сетивните нервни влакна е редуцирана в по-значителна степен, отколкото по моторните. СНАП са ниски или липсват, спиналните соматосензорни евокирани потенциали също липсват. Скоростта на провеждане по двигателните влакна на n. medianus е над 40 m/s, а в краката е нормална, до или над 40 m/s.

- КТ и МРТ визуализират атрофия на гръбначния мозък, а на по-късните стадии и атрофични церебеларни промени в областта на vermis и малкомозъчните хемисфери.

- Транскраниалната магнитна стимулация е с удължено централно моторно проводно време и снижена амплитуда на моторния предизвикан потенциал.

- Зрителните евокирани потенциали (ЗЕП) са абнормни при 2/3 от случаите със снижена скорост и амплитуда и забавена латентност. Електроретинограмата е с редуцирана амплитуда.

- Стволовите слухови евокирани потенциали (ССЕП) са с прогресираща увреда на всички компоненти на вълните.

- Психологичното изследване разкрива когнитивен и интелектуален регрес.

- ЕКГ установява аритмии, промени в реполяризацията (негативни Т вълни, S-T депресия).

- Ехокардиографията е с белези за концентрична симетрична вентрикулна хипертрофия.

Диференциална диагноза. Атаксията на Friedreich трябва да се различава от:

- *Болест на Charcot-Marie-Tooth.* Унаследяването е АД, скоростта на провеждане по периферните нерви е снижена в значителна степен, липса на рефлекс на Babinski. При *синдром на Roussy-Levy* унаследяването е АД.

- *Abetalipoproteinemia.* Серумните концентрации на холестерол, витамини А и Е са ниски.

- *Атаксия при Vit. Е дефицит* при мутация в α -токоферол трансферния протеиновия ген на 8 хромозома (8q13) с екстремно повтаряне на СТА/СТГ триплет. Клинично заболяването е подобно на Фридрайховата атаксия (ранно начало, прогресираща спино – церебеларна атаксия с проприорецептивна загуба, арефлексия и перифернонервна патология), но липсват дизартрия, скелетни и сърдечни увреждания. Установява се ниска стойност на Vit. Е в серума ($< 2,5 \text{ mg/L}$; норма 6–15 mg/L).

- *Фамилна спастична парализация с атаксия (болест на Strumpell).* При усложнените форми могат да се наблюдават и атаксия, церебеларен синдром и амиотрофии.

- *Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия.* При нея липсват церебеларна дизартрия и рефлекс на Babinski.

- *Спинален дизрафизъм* (диастематомиелия, дипломелия и скрит спинален дизрафизъм). В началото е възможна едностранна или двустранна деформация на стъпалата. МРТ разкрива характерна спинална патология в лумбо-сакралната област.

- *Спинален тумор.* Симптомите и синдромите зависят от локализацията на процеса. Налице са промени в ЕМГ, възможен е компресивен ликворен синдром. Процесът се визуализира при невроизобразяващи изследвания.

- *Авитаминоза В₁₂.* Налице е стомашна патология или гастрит, обуславяща авитаминозата и анемичен синдром.

Лечението не променя хода на заболяването. Няма сигурна ефективност от лечението с choline, lecithine, neostigmine и thyrotropin releasing hormone. За подтискане на миоклонусът е използван 5-hydroxytryptophan. За ефективността от приложението на антиоксиданти са необходими по-широк кръг клинични проучвания. Coenzyme Q (400 mg/дн. и vitamin E (2100 IU/дн.) са прилагани при малък брой болни с добри резултати, а ефективността на Idebenone, а липидно разтворим антиоксидант свързан с CoQ10 все още се проучва.

Симптоматично лечение се провежда при кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност. Ортопедично лечение се прилага при кифосколиоза и деформации на

стъпалата.

Прогноза. Заболяването е бавно прогресиращо с инвалидизация около 15 г. след началото (между 3 и 44 г.). Леталният изход настъпва под и около 40 г. (между 21 до 69 г.), най-често в резултат на кардиомиопатия.

9.4.1.3.2. АРЦДЗ с ранно начало и запазени или повишени рефлексии

Хетерогенна група ЦДЗ, с предимно АР унаследяване, но е възможно и АД и Х-свързано. Различават се от Фридрайховата атаксия по запазените или повишени сухожилни рефлексии, липсата на кардиомиопатия, кифосколиоза и захарен диабет. Част от тези случаи се дължат на мутация на ген в хромозома 9.

Патологоанатомия. Установяват се дегенеративни промени в гръбначния мозък, спино – церебеларните и кортикоспиналните пътища.

Клиника. Церебеларната атаксия с различна степен на изразеност се комбинира с кортикоспинална увреда предимно в долните крайници, оптична атрофия, булбарна парализа (дизартрия, дисфагия), екстрапирамидна дистония и невропатия. При една от формите има хипогонадизъм.

- **Синдром на Ramsay Hunt (dyssinergia cerebellaris myoclonica).** Хетерогенен синдром с АР, АД унаследяване или спорадични случаи. Началото на заболяването е между 10 и 20 годишна възраст.

Патоанатомия. Дегенерацията засяга задните стълбове, спиноцеребеларните пътища, nucl. dentatus и горните малкомозъчни крачета.

Клинична картина. Основната клинична проява е *интенционен полимиоклонус*, активиращ се от шум, движения, тактилни стимули и емоционални фактори. Наблюдават се и генерализирани тонично-клонични припадъци, бавно прогресираща церебеларна атаксия, хипо-, арефлексия, деменция и глухота.

Диференциална диагноза. *Интенционният полимиоклонус*, освен при dyssynergia cerebellaris myoclonica на Ramsay Hunt, е характерен за редица други дегенеративни заболявания с начало в детско-юношеска възраст: прогресивна миоклонична епилепсия тип Lafora, фамилна миоклонична епилепсия тип Unverricht-Lundborg, ювенилна церебро-ретинална дегенерация, *синдром* “Черешово петно и миоклонус” при сиалидоза или невраминидоза, митохондриални енцефалопатии (MERRF) и денто-рубро-палидарна атрофия.

Лечение: Прилага се симптоматично лечение на миоклонуса с валпроати (10-50 mg/kg или 1000 до 2000 mg/дн.), Clonazepam (0,02 до 0,2 mg/kg или 1 до 6 mg/дн.) и 5-hydroxitriptophan.

9.4.2. Автозомно-доминантни церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало (AD SCA)

Те са хетерогенна група наследствени заболявания, с клинично многообразие, начало след 20 г. възраст и честота 1 – 5/100 000. Изяснени са 34 локуса (SCA1-8, 10-15, 17-23, 25-36 и денто – рубро – палидо – луйзиева атрофия DRPLA) и 21 гени в различни хромозоми (Таблица 9.4.2.). Мутациите са най-често повтарящи се екстремно триплетни цитозин-аденин-гуанин (CAG), установени при SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 и DRPLA. Налице са и други мутации: β -III Spectrin (SCA 5), TTBK2 (SCA11), PPP2R2B (SCA 12), ITPR1 (SCA 15 и 16), PDYN (SCA 23), FGF14 (SCA 27); каналопатии на Ca^{2+} волтажно-зависими йонните канали (CACNA1A/Cav2.1 при SCA6 и EA2, CACNB4/Cav2.1 при ED5), на K^+ канали (Kv1.1 при EA 1 и KCNC3/Kv3.3 при SCA13), Na^+ канали (SCN1A при SMEI), глутаматните рецептори (SCA5, DRPLA и EA 6) и точкови мутации. За AD SCA е характерна антиципацията.

Церебеларният дегенеративен процес е изолиран при SCA 5, 6, 11, 14, 15, 16, 26 (т.н. “чиста кортикална церебеларна дегенерация” или церебело-оливарна атрофия тип Holmes), съчетава се с пигментна дегенерация на ретината (SCA 7) или са налице различни комбинации от дегенерация на малкия мозък и базалните ганглии, мозъчната кора, зрителните нерви, понто-медуларна система, спинални пътища и периферни нерви (SCA 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 35 и DRPLA). (Таблица 9.4.3.). Основната клинична изява при всички АД SCA е атаксията и дизартрията. *Полиневропатен синдром* се наблюдава при SCA1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 14, 27, 18 и 25. *Прогресираща деменция* е налице при SCA2, 13, 17, 19, 21, DRPLA, *психози* - при DRPLA, SCA3, 17, 27. *Епилептичен синдром* е характерен за SCA10, 17, DRPLA. *Хореичният синдром* е водещ при SCA17, DRPLA, а *треморът и паркинсонизмът* – при SCA3, 9, 12, 2, 21. *Офталмопареза* се развива при SCA3, 2, 1 и 9, а *бавни сакади* при SCA7, 1, 2, 3, 17 (Таблица 9.4.2.). В зависимост от локализацията на дегенеративния процес при КТ/МРТ се визуализират оливо-понто-церебеларна атрофия (SCA 1, 2, 3, 7, 13 и DRPLA) (Фиг 9.4.2. а, б) или кортико-церебеларна атрофия (SCA 4, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 25).

Таблица 9.4.2. АД Спиноцеребеларни атаксии- гени/локуси, мутация, клинична характеристика

SCA тип	Локус	Ген/ протеин	Мутация	Клиника	Възраст в началот о (г.)
SCA1 (OPCA)	6p22.3	ATXN1/ Ataxin 1	CAG повтаряне	Пирамидна увреда, нистагъм, бавни сакади, полиневропатия, деменция, офталмоареца	4-74
SCA2	12q24.13	ATXN2/ Ataxin 2	CAG повтаряне	Бавни сакади, паркинсонизъм, невропатия, миоклонус, деменция, офталмопареза	6-67
SCA3 (Machado- Joseph)	14q32.12	ATXN3/ Ataxin 3	CAG повтаряне	Екстрапирамиден синдром, спастицитет, нистагъм, офталмопареза, полиневропатия офталмопареза	5-65
SCA4	16q24- qter	SCA4/ Puratrophin-1	Точкова	Чист церебеларен синдром или и аксонална сензорна невропатия	19-72
SCA5	11q13.2	SPTBN2/ Beta-III spectrin	делеция, безсмислена	Чист церебеларен синдром, нистагъм, бавна прогресия	15-50
SCA6	19p13.13	CACNA1A/ CACNA1A	CAG повтаряне	Чист церебеларен синдром, бавна прогресия, алел с EA2 и фамилната хемиплегична мигрена	19-77
SCA7	3p14.1	ATXN7/ Ataxin 7	CAG повтаряне	Пигментна ретинопатия, офтальмоплегия, глухота, пирамидна увреда	0.1-76
SCA8	13q21	KLHL1AS/ Kelch-like 1	CTG повтаряне	Сензорна невропатия с бавна прогресия	0-70
SCA9	-	-	неизвестен	Атаксия, офталмоплегия	
SCA10	22q13.31	ATXN10/ Ataxin 10	ATTCT	Епилептични припадъци,	10-40

SCA тип	Локус	Ген/ протеин	Мутация	Клиника	Възраст в началот о (г.)
		Ataxin 10	повтаряне	пирамиден и екстрапирамиден синдром	
SCA11	15q14- q21.3	SCA11/ TTBK2	Точкови, делеции, инсерции	Чист церебеларен синдром, бавна прогресия	17-33
SCA12	5q32	PPP2R2B/ PPP2R2B	CAG повтаряне	Тремор на ръцете и главата, паркинсонизъм, хиперрефлексия, деменция, полиневропатия	8-55
SCA13	19q13.33	KCNC3/ KCNC3	безсмислена	Забавено моторно развитие и умствена изостаналост	4-60
SCA14	19q13.42	PRKCG/ PRKCG	безсмислена	Лицева миокимия, миоклонус и фокална дистония, бавна прогресия	10-50
SCA15	3p24.2- pter	ITPR1/ ITPR1	точкови, делеции	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или и тремор на главата	10-66
SCA16	8q23- q24.1	ITPR1	делеции, точкови	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или и тремор на главата	10-66
SCA17	6q27	TBP/ TBP	CAG повтаряне	Деменция, хорей, психоза, поведенчески отклонения, гърчове, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-70
SCA18	7q31-q32	-	-	Аксонална сензорна невропатия	10-37

SCA тип	Локус	Ген/ протеин	Мутация	Клиника	Възраст в началот о (г.)
SCA19*	1p21-q21	-	-	Деменция	20-45
SCA20	11q12	-	-	Дистония, калцификати в nucl. dentatus, тремор	19-64
SCA21	7p21.3- p15.1	-	-	Екстрапирамиден синдром, когнитивна увреда	6-30
SCA22*	1p21-q23	-	-	Чист церебеларен синдром	10-46
SCA23	20p13- p12.2	PDYN	-	Чист церебеларен синдром или и сензорна и пирамидна увреда	43-56
SCA24	1p36	-	-		
SCA25	2p21-p15	-	-	Тежка сензорна невропатия, FA-подобна	1.5-39
SCA26	19p13.3	-	-	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия	26-60
SCA27	13q33.1	FGF14/ FGF14	Безсмислен а	Постурален тремор, дискинезия, деменция и поведенчески отклонения, бавна прогресия	12-40
SCA28	18p11.22 -q11.2	AFG3L2	-	Офталмопареза, нистагъм, птоза, бавна прогресия	12-36
SCA29	3p26	-	-	Непрогресираща, вариабилен фенотип	вродена
SCA30	4q34.3- q35.1	-	-	Бавно прогрессираща атаксия атаксия, пирамидна увреда, нистагъм	След 20
SCA31	16q22	-	TGGAA повтаряне	Чист церебеларен синдром	
SCA32	7q32	-			
SCA35	20p13	TGM6;		невропатия	
SCA36	20p13	NOP56;		Фасцикулации, мускулна	Късно

SCA тип	Локус	Ген/ протеин	Мутация	Клиника	Възраст в началото (г.)
				слабост, късно начало	начало
DRPLA	12p13.31	ATN1/	CAG повтаряне	Епилептични припадъци, хорея, деменция, миоклонус	0-59

Таблица 9.4.3. Синдроми и невропатология при AD спиноцеребеларните атаксии.

AD-SCA	Клинична характеристика	Невропатология	Гени/локуси
AD-SCA I	Церебеларен синдром + други синдроми от ЦНС (офталмоплегия, пирамиден, екстрапирамиден синдром, деменция, невропатия	Дегенерация на малък мозък, базални ганглии, мозъчна кора, зрителни нерви, понтотомедуларна система, спинални пътища, периферни нерви	SCA1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 35, DRPLA
AD-SCA II	Церебеларен синдром с пигментна ретинопатия	Церебеларна и пигментна ретинална дегенерация	SCA7
AD-SCA III	Чист церебеларен синдром	Церебеларна дегенерация	SCA5,6, 10,11,14,15, 22,26,30, SCA NLa

Автозомно-доминантна церебрална атаксия тип Holmes, церебело-оливарна атрофия или чиста кортикална церебеларна дегенерация. Генният дефект за SCA 5 е в 11 хромозома (11p11-q11), а за SCA 6 - в 19 хромозома (19p13). Налице са спиноцеребеларни или церебеларни симптоми, липсват други екстрацеребеларни прояви.

Патологоанатомия. Установяват се симетрична атрофия на церебелума, локализирана в предните части на vermis, а по-късно и на малкомозъчните хемисфери. Хистологично се разкриват дистрофични промени и загуба на клетки на Purkinje, в по-малка степен на грануларните клетки и дискретна демиелинизация и дистрофия в кортико - спиналните и спино - церебеларните пътища.

Клинично започва след 40 годишна възраст. Развива се церебеларен синдром с

предимно палеocereбеларна характеристика (нистагъм, скандиран говор, статична, локомоторна и лека динамична атаксия). Възможни са околомоторни и паметови нарушения. Прогресията е много бавна. Инвалидизацията настъпва между 30 и 40 г. след началото на заболяването.

Изследвания. КТ и МРТ показват малкомозъчна атрофия, предимно във *vermis* и по-малко в латералния *cerebellum*. Липсват промени в ЕМГ, ЕНГ, ЗЕП, ССЕР, централното моторно проводно време и моторните евокирани потенциали.

2. Автозомно-доминантни cereбеларни атаксии, cerebro-cereбеларни атаксии (АД спино - cereбеларни атаксии SCA), оливо – понто – cereбеларни атрофии). Дегенеративният процес обхваща малкия и главен мозък. Разделят се на АДЦА от *обикновен тип* и от *необикновени типове*. Характерна е антиципацията с по-ранно начало и по-тежко протичане на заболяването в следващите поколения.

- **Оливо – понто - cereбеларна атрофия – I, АД спиноcereбеларна атаксия (SCA 1).** Установени са различни генни дефекти. При SCA 1 генният locus е в хромозома **6p22-23** и обуславя дефицит на *ataxin - 1*. При SCA 6 генният locus е в хромозома **19p 13** и обуславя *Ca²⁺ каналопатия* с дефицит във волтажнoзависимите Ca^{2+} канали от P/Q тип. При SCA 4, която е най-честия тип, генният locus върху хромозома **16q 22.1** и дефектът е неизвестен.

Клинична картина. Унаследяването е АД. Началото е след 20 годишна възраст (между II и V десетилетие). При по-ранно начало еволюцията е по-бърза. Заболяването започва с атаксия на походката, дизартрия, слабост, стегнатост в краката, световъртеж и тремор. Развиват се панcereбеларен, квадрипирамиден, псевдобулбарен и екстрапирамиден синдроми, тремор на главата и деменция. В някои случаи е изразена долната спастична парализа, съчетана с екстрапирамиден или полиневритен синдром. Допълнителни синдроми са двустранният хипакузис, катарактата, оптичната атрофия, булбарната симптоматика и миоклонииите.

Изследвания. КТ и МРТ на главния мозък разкриват атрофия на *cerebellum* (преден лоб, горна част на среден лоб), мозъчния ствол (*pons*, понтинен тегментум), средния мозък, средното малкомозъчно краче и фронталната мозъчна кора. Разширени са III и IV вентрикули. ЕМГ е с белези на смесена сетивно-моторна невропатия, възможна е и преднорогова увреда.

Прогноза. Заболяването е бавно прогресиращо. Самостоятелната походка е възможна и след 20 г. от началото на заболяването.

- **Тип II – с невроретинална дегенерация** (оливо - понто - церебеларна атрофия III тип, SCA 7). Унаследява се АД, с генен локус в хромозома 3p12-21.1, който обуславя дефицит на протеина *ataxin* – 7.

Клинична картина. Началото на заболяването е между 2 г. и 65 г., най-често между 15 и 45 годишна възраст. Прогресията е бърза при по-ранно начало и по-бавна при късно начало. Развиват се последователно или едновременно прогресивна амблиопия и амавроза с разширени зеници поради макуларна дегенерация и прогрессираща церебеларна атаксия (предимно неоцеребеларен синдром без нистагъм). Възможни, но по-редки, са пирамидната, спиналната, екстрапирамидната увреда, полиневропатията, деменцията и епилептичният синдром.

Изследвания. КТ и МРТ са с данни за мозъчно-стволова, малкомозъчна и в по-слаба степен мозъчно-корова атрофия. Характерни са атрофичните промени на тегментума, ронс и средните малкомозъчни крачета с разширен, балониран IV вентрикул. ЕМГ и ЕНГ показват полиневропатия и преднорогова увреда. Офталмологичното изследване и флуоресцентната ангиография разкриват макуларна дегенерация. ЗЕП са патологично променени според макуларната дегенерация.

- **Спино - церебеларна атаксия 2, SCA 2.** Генният дефект в хромозома 12q 23-24.1 обуславя дефицит на *ataxin-2*. Началото е между 20 и 40 годишна възраст. Панцеребеларният синдром е с предимно неоцеребеларни прояви. Характерно е забавянето на сакадните движения. КТ и МРТ разкриват церебеларна атрофия, включително на понтинния тегментум.

- **Болест на Machado-Joseph (спино - церебеларна атрофия-3, SCA 3, MJD 1).** Генният локус е в 14q24.3-32.2., свързан е с повтаряне на CAG триплети. При MJD2 генният локус е в хромозома 8q 23, с експанзия на CAGCGG и мутирал протеин *ataxin* - 3. Унаследяването е АД. Честотата е висока при португалски фамилии (1/4000).

Патологоанатомия: Установява се невронна загуба в nucl. dentatus, substantia nigra, предните и задни рога на гръбначния мозък, понтинните и околomotorните ядра и спино - церебеларните пътища.

Клинична картина. Развиват се прогрессираща церебеларна атаксия, пирамиден синдром, външна офталмоплегия, екстрапирамиден синдром (дистония, ригидност, брадикинезия), амиотрофия и полиневропатия. Описани са 4 подтипа на заболяването. При **I тип** началото е около 20 годишна възраст с *бързо* прогрессиращи пирамиден и екстрапирамиден синдром и церебеларна атаксия. При **II тип** началото е между 20 и 50 годишна възраст (средно на 35 г.) с *умерено бързо* прогрессиращи церебеларен синдром,

пирамидни белези и външна офталмоплегия. При *III тип* началото е между 40 и 70 годишна възраст, с относително *бавно* прогресиращи церебеларна атаксия, външна офталмоплегия, дистални атрофии, фасцикулации и периферна невропатия. При *IV тип* се развиват церебеларна атаксия, паркинсонизъм, дистонии, дистална амиотрофия и сетивни нарушения.

Изследвания. КТ и МРТ разкриват мозъчно-стволова атрофия, подчертана в понтинния тегментум, cerebellum, фронталните и темпоралните дялове и pallidum.

- **Денто – рубро – палидо – луйзиева атрофия.** Генният локус е в хромозома 12 p с CAG тринуклеотидна повтораемост. Заболяването е рядко, фамилно с АД унаследяване. Атаксията се съчетава с хореоатетоза, дистония, в редки случаи с миоклонус, паркинсонизъм, епилепсия и деменция.

Патологоанатомия. Наблюдава се дегенерация в денторубралната (nucleus dentatus, горните малкомозъчни крачета и тегментума) и палидо - луйзиевата система (globus pallidus, еферентни пътища и субталамични ядра).

Клинична картина. Описани са 3 форми: 1. Атаксия, предшестваща хореоатетозата и окуломоторни нарушения с вертикална погледна парализа. Началото е между 10 и 50 годишна възраст. 2. *Псевдо-Хънтингтонова форма* с начало между 10 и 70 годишна възраст, с прогресиращ хореичен синдром, атаксия, погледна парализа, деменция, епилептичен синдром и психози. Основната диференциална диагноза при наличието на хореичен синдром е с хорея на Huntington; 3. *Миоклонус епилепсия.* Началото е между 10 и 30 годишна възраст с акционен и спонтанен миоклонус, миоклонични епилептични пристъпи, атаксия, деменция и пирамидна увреда със спастицитет.

Изследвания. МРТ разкрива разширен IV вентрикул поради атрофия на nucleus dentatus, горните малкомозъчни крачета и тегментума.

- **Синдром на Gerstmann – Straussler.** Много рядко заболяване с АД унаследяване, отнасящо се към групата на фамилните прионовни заболявания. (Виж “Бавно-вирусни енцефалити, причинени от необичайни персистиращи вируси”).

- **Периодична автозомно-доминантна церебеларна атаксия.** Установени са 7 локуса и са изяснени 4 генни дефекти при епизодичните атаксии. Описани са два подтипа на заболяването. При *I тип* е налице епизодична атаксия с миокимия при дефект в K^+ волтажно-зависим йонен канал KCNA 1 в 12p13. Характеризира се с кратки епизоди от атаксия, дизартрия и миотония, а между пристъпите с миокимия. При *II тип* е установена мутация в α_{1A} субединицата на P/Q-тип Ca^{2+} волтажно-зависим канал

в 19p13 и епизодичната атаксия, отговаряща на лечение с acetazolamide. Заболяването е с АД унаследяване с начало в детска или по-късна възраст. Протича с церебеларна атаксия, дизатрия, световъртеж, нистагъм и зрителни нарушения с продължителност от минути до дни.

Изследвания. МРТ разкрива атрофия на vermis.

Лечението е с acetazolamide.

9.4.1.4. Идиопатични церебеларни дегенеративни атаксии с късно начало

Представяват спорадични церебеларни дегенеративни заболявания, при които не се разкрива генен дефект, а началото е между III и VI десетилетие.

- **Идиопатична церебеларна атаксия – тип Marie, Foix, Alajouanine.**

Заболяванията са спорадични с начало на симптомите след 30 г. възраст (III и VI десетилетие) с прогресиращи атаксия на походката, скандирана дизартрия и световъртеж.

Клинична картина. Наблюдава се прогресиращ панцеребеларен синдром с предимно палеоцеребеларна или неоцеребеларна симптоматика. Установяват се нистагъм, скандиран говор, статична, локомоторна и подчертана динамична атаксия в крайниците. Възможни са околomotorни нарушения и леки паметови нарушения. Еволюцията е относително бърза с инвалидизиране между 1 и 15 г.

Изследвания. КТ и МРТ са с данни за малкомозъчна атрофия. ЕМГ промените при около 50% от пациентите са по типа на полиневропатия.

- **Идиопатична церебеларна атаксия – тип Dejerine - Thomas (без автономна и с автономна недостатъчност).** Честотата на заболяването е 8/100 000 и съставлява 2/3 от всички ЦДЗ. Съотношението мъже:жени е 2:1.

Патологоанатомията е подобна на оливо - понто - церебеларната атрофия I (тип Menzel) с дегенеративни промени на средните малкомозъчни крачета, малкомозъчното бяло вещество, ядрата в rons, долната олива и клетките на Purkinje. Не е ясно доколко дегенерацията на миелина е първична или вторична при ретроградна дегенерация на аксоните.

Клинична картина. При формата без автономна недостатъчност началото е между IV и VI десетилетие. Заболяването започва с атаксия на походката, световъртеж, слабост и повишен тонус в долни крайници. Неврологичното изследване разкрива разнообразно увреждане на ЦНС при съчетание от панцеребеларен, двустранен

пирамиден, псевдобулбарен и екстрапирамидни синдроми, полиневропатия от смесен тип, дискретни тазово - резервоарни нарушения, деменция, окуломоторни нарушения и оптична атрофия. Рядко се установяват пигментна ретинопатия и двустранен хипакузис. Инвалидизацията настъпва 5 - 10 г. след началото на клиничните прояви. Средната продължителност на заболяването е 8,1 г. (от 1 до 30 г.).

При формата с автономна недостатъчност успоредно с развитието на атаксия на походката се наблюдават автономни нарушения (тазово-резервоарни нарушения, импотентност, синкопи поради ортостатична хипотензия). Заболяването е по-бързо прогресиращо и инвалидизацията настъпва между 2 – 4 г., а леталният изход – между 3,7 и 5,5 г. след началото на клиничните прояви.

Изследвания. КТ и МРТ на главния мозък са с данни за церебеларна хемисферна и мозъчно-стволова атрофия (атрофия на *pons* с разширение на понтинните цистерни, III и IV вентрикул). Атрофична е фронталната и перисилвиевата мозъчна кора. ЕМГ е с данни за сетивна и моторна полиневропатия, транскраниалната магнитна стимулация – с белези за нарушено пирамидно провеждане.

9.4.2. Диагноза, диференциална диагноза и лечение на ЦДЗ

Диагностицирането на ЦДЗ се базира на характеризиране на типа според възрастовото начало, клиничната характеристика, начина на унаследяване и генетичните изследвания при фамилните случаи, инвалидизацията, невроизобразяващите изследвания и ЕМГ. *Невроизобразяващите изследвания са важни за диагнозата и диференциалната диагноза на ЦДЗ. МРТ е по-информативна. Тя по-добре визуализира атрофичните промени в структурите на малкия мозък, *pons*, разширението на IV вентрикул и атрофичните промени в гръбначния мозък при Фридрайховата атаксия, както и в други структури на главния мозък при церебро-церебеларните атрофии. PET установява снижен метаболизъм в малкомозъчните хемисфери, *vermis*, фронталните и префронтални области. ЕМГ разкрива перифернонервна увреда, ЕЕГ - епилептична активност при епилептичен синдром. Генетичните изследвания доказват наличие на локуси, генни и метаболитни дефекти (Виж Таблици 9.4.1 и 9.4.2).*

Диференциална диагноза на ХДЗ

При ранно начало се извършва отдиференциране от нехерeditарните заболявания, протичащи с атаксия/церебеларен синдром:

- **Малформации в развитието на малкия мозък и задна черепна ямка** (Синдром на Dandy-Walker, Arnold Chiari, Joubert, сирингобулбия, платибазия и базиларна импресия). В тези случаи диагнозата се поставя чрез невроизобразяващи изследвания – МРТ на кранио - спинално ниво.

- **Персистиращи невроинфекции** с подостро протичане (SSPE, прогресиращ рубеолен паненцефалит, енцефалопатия при СПИН) с начален прогресиращ церебеларен синдром. Диагнозата се поставя чрез вирусологични и ликворни изследвания с доказване на интратекален синтез и ликворни антитела срещу персистиращите вирусни причинители.

При прогресиращ ход се извършва диференциране от дегенеративни заболявания или дизметаболитни енцефалопатии, протичащи и с прогресиращ церебеларен синдром:

- **Невролипидози.** Началният церебеларен синдром е съчетан с прогресиращи квадрипареза, деменция, полимиоклонус, епилептични припадъци, ретинална и макуларна дегенерация. Доказва се определен ензимен дефицит на лизозомалните ензими, характерен за различните типове невролипидози (болест на Niemann - Pick, Gaucher, Tay - Sacks, цероидлипофусцинози, сиалидоза). Виж “Невролипидози и левкодистрофии”.

- **Левкодистрофии.** Прогресиращият церебеларен синдром е успореден с пирамидна увреда, прогресираща амавроза, полиневропатия при дефицит на арилсулфатаза (метахроматична левкодистрофия), β -галактоцереброзидаза (глобоидо-клетъчна левкодистрофия тип Krabbe) и натрупване на дълговерижни мастни киселини (адренолевкодистрофия). Виж “Невролипидози и левкодистрофии”.

При късно начало диференциране на ЦДЗ от:

- **Неопластични заболявания, паранеопластична церебеларна дегенерация** при болест на Hodgkin, у жени с карцином на гърдата или овариален карцином с образуване на антитела срещу клетките на Purkinje (anti-Yo; anti-Hu).

- **Недоимъчни заболявания** – дефицит на Vit. E, Vit. B₁₂, фолиева киселина или биотидин.

- **Токсични фактори** (алкохолизъм и лекарствена злоупотреба).

Лечение. Липсва сигурно лечение на ЦДЗ. С *acetazolamide* се повлиява единствено периодичната церебеларна атаксия. Прилагат се vit. E при атаксия с дефицит на vit. E (2100 IU/дн.). Coenzyme Q (400 mg/дн. като антиоксидант е прилаган

при малък брой болни) с AP- атаксии с установен CoQ₁₀ дефицит, свързани с митохондриална дисфункция. Провеждат се проучвания за Idebenone, а липидно разтворим антиоксидант свързан с соензиме Q. Провежда се *симптоматично лечение* на повишения мускулен тонус (baclofen), на епилептичния синдром, на миоклонията (valproate, clonazepam). Физикалната терапия има ограничени възможности. Болните се обучават в техники за стабилност и поддържане на максимална сигурност. Ортопедично оперативно лечение се предприема при някои спинални деформации (атаксия на Friedreich) и деформации на стъпалата.

Литература

1. Георгиев, Ив., Томов В. Популационно-генетични и клиничко-генетични характеристики на херeditарните неврологични заболявания във Видинския регион. В: Основни проблеми на неврологията. Хаджипетрова, Е., ред., Пловдив, Полиграфия ЕАД, 1995, 207 - 208.
2. Никоевски, Н. Проблеми на церебеларните дегенеративни заболявания у възрастните - нозология, класификация, клиника и обуславящите я (опорни) изследвания. Докторска дисертация, София, 1998.
3. Albin, R.L. Dominant ataxias and Friedreich's ataxia: an update. *Curr. Opin. Neurol.*, 2003, 16, 507-514.
4. Artuch, R., Brea-Calvo, G., Briones, P. Cerebellar ataxia with coenzyme Q₁₀ deficiency: Diagnosis and follow-up after coenzyme Q₁₀ supplementation. *J. Neurol. Sci.* 2006, 246, 153-158.
5. Bredveld, G.J., van Wetten, B., de Raa G.D. et al. A new locus for a childhood onset, slowly progressive autosomal recessive spinocerebellar ataxia maps to chromosome 11p15. *J. Med. Genet.*, 2004, 41, 858-866.
6. Brat, P., van de Warrenburg, C., Sinke, R.J. et al. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2005, 64, 171-180.
7. Calabrese, V., Lodi, R., Tonon, C. et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J. Neurol. Sci.*, 2005, 233, 145 - 162.
8. Delatycki, M.B., Williamson, R., Forrest, S.M. Friedreich ataxia; an overview. *J. Med. Genet.*, 2000, 37, 1 - 8.
9. Duenas, A.M., Goold, R., Giunti P. et al. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain*, 2006, 129, 1357-1370.
10. Finsterer J. Ataxias with Autosomal, X-Chromosomal or Maternal Inheritance.

Can. J. Neurol. Sci., 2009, 36, 409-428.

11. Koenig, M. Rare forms of autosomal recessive neurodegenerative ataxia. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 2003, 10, 183 - 192.

12. Palau, F. Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis. *J. Mol. Med.*, 2001, 7, 581-589.

13. Pandolfo, P. Friedreich Ataxia. *Arch Neurol.*, 2008, 65, 10, 1296-1303.

14. Seznec, H., Simon, D., Bouton, C. et al. Friedreich's ataxia: an oxidative stress paradox. *Hum. Mol. Genet.*, 2005, 14, 463-474.

15. Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.*, 2004, 3, 5, 291-304.

Азбучник

АД- оптична атрофия и глухота (ADOAD)

АД синоцеребеларни атаксии (AD SCA)

АД- хронично прогресираща външна офталмоплегия (ADCPEO)

АД церебеларна атаксия тип I - (Оливопонтocereбеларна атрофия – I, Синоцеребеларна атаксия 1, SCA 1)

АД церебеларна атаксия тип II – с невроретинална дегенерация (оливопонтocereбеларна атрофия III тип, синоцеребеларна атаксия 7, SCA 7)

АД церебрална атаксия тип Holmes

Аминоацидурии

АР хронично прогресираща външна офталмоплегия (ARCPEO)

Атаксия при Vit. E дефицит

Атаксия с ранно начало или запазени или повишени рефлексии

Атаксия окуломоторна апраксия 1 (AOA1)

Атаксия окуломоторна апраксия 2 (AOA2)

Синдром на Leigh (LS)

Болест на Machado-Joseph (Синоцеребеларна атрофия-3, SCA 3)

Денто – рубро – палидо - луйзиева атрофия (DRPLA)

Идиопатична церебеларна атаксия тип Dejerine – Thomas

Идиопатична церебеларна атаксия тип Marie, Foix, Alajouanine

Интермитентни ЦДА

Инфантилна синоцеребеларна атаксия (IOSCA)

Конгенитални (инфантилни) хередитарни дегенеративни атаксии
Леберова наследствена оптична невропатия (LHON)
Миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF)
Миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия (MEMSA)
Митохондриалната енцефаломиопатия с лактатна ацидоза и инсултноподобни епизоди (MELAS)
Митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS)
Нарушения на пируватния и лактатния метаболизъм
Неврогенна мускулна слабост, атаксия и пигментен ретинит (NARP)
Сензорна атактична невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO)
Синдром на митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS)
Синдром на Alpers (AS)
Синдром на Cockayne
Синдром на Gillespie
Синдром на Joubert
Синдром на Kearns-Sayre
Синдром на Leigh (LS)
Синдром на Marinesco – Sjogren
Синдром на Ramsay Hunt (dyssinergia cerebellaris myoclonica), Фридрайхова атаксия
Спиноцеребеларна атаксия с аксонална невропатия
Спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay
Спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q10
Хиперамонемия
Церебело-оливарна атрофия
Церебротендинозна ксантоматоза
ювенилна спиноцеребеларна атаксия и епилепсия (SCAE)
Abetalipoproteinemia
Ataxia-teleangiectasia (синдром на Louis-Bar)
Ataxia telangiectasia-подобен синдром (ATLD)
Cayman ataxia
GM1-ганглиозидоза
GM2- ганглиозидоза
Xeroderma Pigmentosum

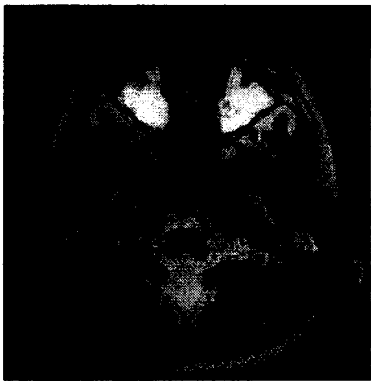
ФИГУРИ:

Фиг. 9.4.1. а и б. МРТ при дете с атаксия-телеангиектазия (синдром на Louis-Bar) - вермисна и церебеларна атрофия

а.



б.



Фиг. 9.4.2. КТ при спиноцеребеларна атаксия с данни за малкомозъчна и стволова атрофия

