

# PRACE POGLĄDOWE

Adv Clin Exp Med 2006, 15, 1, 141–146  
ISSN 1230-025X

ANNA POKRYSZKO-DRAGAN, MAŁGORZATA BILIŃSKA, KRZYSZTOF SŁOTWIŃSKI

## Hereditary Ataxias

### Heredoataksje

Katedra i Klinika Neurologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Heredoataksje to dziedziczne choroby ośrodkowego układu nerwowego z dominującym w obrazie klinicznym zespołem mózdkowym (zwłaszcza z ataksją). Jest to bardzo niejednorodna grupa chorób zarówno pod względem klinicznym, jak i genetycznym. Określenie sposobu dziedziczenia i rodzaju mutacji, będących podłożem poszczególnych heredoataksji, stało się podstawą ich nowoczesnej klasyfikacji. Postęp w badaniach nad patogenezą tych chorób umożliwia obecnie ich precyzyjną diagnostykę i podejmowanie prób leczenia (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 1, 141–146*).

**Słowa kluczowe:** heredoataksje, zespół mózdkowy.

#### Abstract

Heredoataxias are inherited disorders with cerebellar dysfunction (especially ataxia) as the core feature. This group of diseases is very heterogenous, genetically as well as and clinically. Identification of mutational mechanisms resulted in new classifications of inherited ataxias. Recent progress in investigating pathogenesis of these diseases allowed to make their diagnosis more precise and to undertake attempts of treatment (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 1, 141–146*).

**Key words:** inherited ataxias, cerebellar dysfunction.

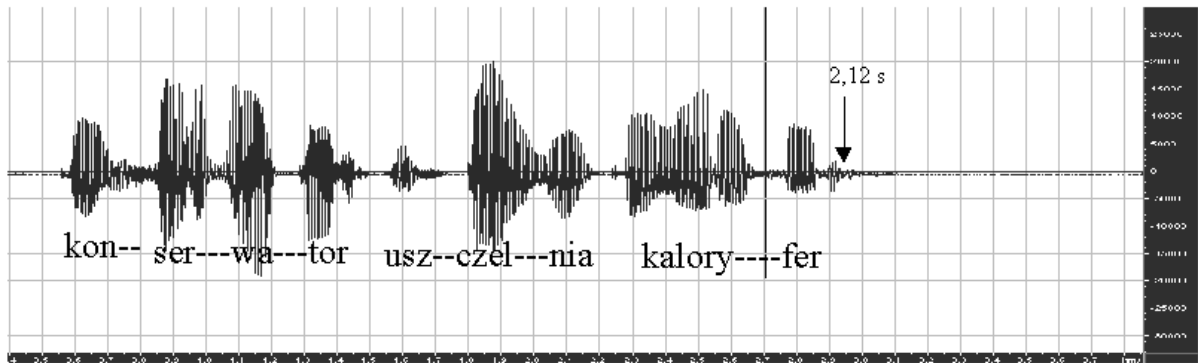
Heredoataksje to dziedziczne choroby, ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) z dominującym w obrazie klinicznym zespołem mózdkowym (zwłaszcza z wyraźną ataksją). Jest to grupa niejednorodna pod względem klinicznym i genetycznym. Częstość występowania heredoataksji w Europie i Ameryce Północnej wynosi 6–7/100 000, jest więc porównywalna z płasawicą Huntingtona lub chorobami neuronu ruchowego [1].

W heredoataksjach zaburzenia funkcji mózdku mają charakter wybiórczy lub współlistnieją z cechami uszkodzenia innych struktur o.u.n. Funkcje mózdku są związane z integracją bodźców czuciowych wyzwalających ruchy dowolne oraz kontrolą tych ruchów. Mózdzek odpowiada za właściwą koordynację ruchów, przede wszystkim za pomocą regulacji napięcia mięśni oraz optymalnego współdziałania grup mięśni. Odgrywa istotną rolę w utrzymaniu równowagi oraz prawidłowej postawy ciała [2]. Wyniki badań ostatnich lat wskazują na udział mózdku także w pro-

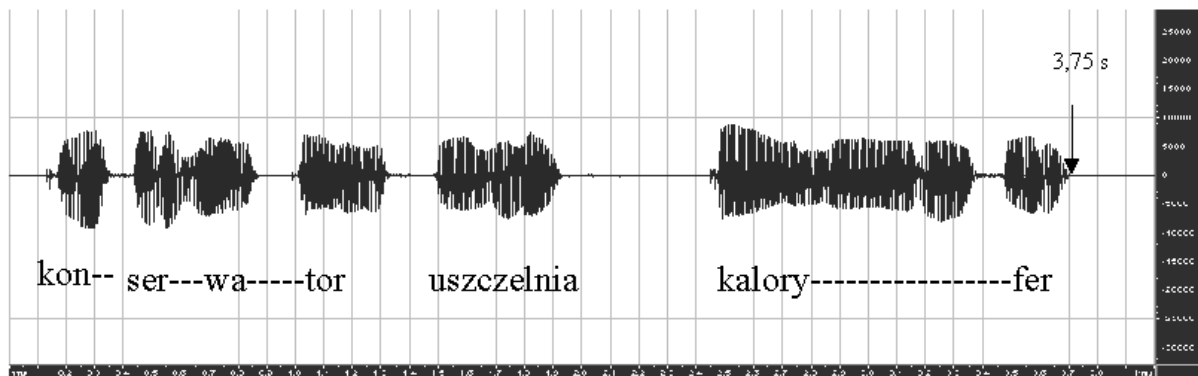
cesach uczenia się, zwłaszcza dotyczących czynności ruchowych [3].

Uszkodzenie mózdku wyraża się charakterystycznym zespołem objawów. Jednym z nich jest ataksja, której elementy według klasycznej definicji to: dysmetria, dyssynergia, dysrytmia oraz drżenie zamiarowe [4]. Zaburzona współpraca antagonistycznych grup mięśni prowadzi do dysdiadochokinezy i objawu „z odbicia”. Napięcie mięśni jest obniżone zarówno podczas ruchów biernych, jak i po nadaniu kończynie określonej pozycji (opadanie przy próbie pozycyjnej) [2]. Występuje oczopląs poziomy w kierunku ogniska uszkodzenia, niekiedy również inne zaburzenia ruchów gałek ocznych (spowolnienie ruchów sakkadowych, zaburzony odruch oczno-przedmiotkowy) [5]. Dyzartria mózdkowa ma charakter mowy skandowanej (ryc. 1). Charakterystycznym objawem uszkodzenia, zwłaszcza robaka mózdku, są zaburzenia równowagi zarówno w pozycji stojącej (chwiejna próba Romberga), jak i podczas chodu (chód chwiejny, na szerokiej podstawie) [2].

## M. 55 lat (bez zaburzeń mowy)



## M. 51 lat zespół mózdkowy



**Ryc. 1.** Sonogram zdania testowego u osoby zdrowej oraz chorej z zespołem mózdkowym. Komputerowa analiza zapisu sonograficznego u pacjenta z dyzartrią mózdkową wykazuje wydłużenie czasu trwania wypowiedzi, zwiększoną fluktuację sygnału mowy, z niestabilnym (wybuchowym) wydatkiem energetycznym dezorganizującym tok mowy. (Pracownia Akustyczna Katedry i Kliniki Neurologii AM we Wrocławiu)

**Fig. 1.** Sonogram of the test sentence in the healthy person and in the patient with cerebellar tesion. Computerized analysis of sonographic record in patient with cerebellar dysarthria shows prolonged duration of speech, increased fluctuation of speech signal, with instabile (explosive) expense of energy, disorganizing course of speech (Acoustic Laboratory, Dpt of Neurology, Wrocław Medical University)

W ciągu ostatnich kilkunastu lat znacznie lepiej poznano patomechanizm poszczególnych heredoataksji. Nowoczesne klasyfikacje tej grupy chorób opierają się na znajomości sposobu dziedziczenia i typu mutacji. Podstawowy podział heredoataksji na autosomalnie dominujące i recesywne można odnieść do ich klinicznego przebiegu: autosomalnie dominujące ujawniają się zazwyczaj po 25 r.ż, autosomalnie recesywne natomiast – już w pierwszych dwóch dekadach życia [4].

## Heredoataksje autosomalnie dominujące

### Ataksje rdzeniowo-mózdkowe

Największą i najdokładniej poznaną grupę w tej kategorii stanowią ataksje rdzeniowo-mózdkowe (SCA – *spinocerebellar ataxia*). Należą one do mutacji dynamicznych polegających

na zwiokrotnieniu tripletu CAG (cytozyna–adenina–guanina) w genach umiejscowionych na różnych chromosomach. Mutacje prowadzą m.in. do nagromadzenia w neuronach patologicznej formy (z sekwencją poliglutaminową) białek, tzw. ataksyn.

W wyniku niektórych mutacji (zwłaszcza dotyczących odcinków niekodujących genu) następują prawdopodobnie zaburzenia procesu transkrypcji. W patomechanizmie tych schorzeń pewną rolę odgrywa także niedobór czynników neurotroficznych lub nieprawidłowa degradacja proteosomalna; jest również możliwe współistnienie wszystkich wspomnianych zaburzeń [1, 6].

Objawy kliniczne ujawniają się po przekroczeniu progowej liczby powtórzeń CAG, a przy dalszym jej wzroście obserwuje się coraz wcześniejszy wiek zachorowania i większą dynamikę narastania objawów. Zjawisko antycypacji polega na wzroście liczby powtórzeń CAG w kolejnych pokoleniach (zwłaszcza w linii męskiej) [1, 7].

Klasyfikacja SCA, opracowana przez A. Har-

**Tabela 1.** Klasyfikacja autosomalnych dominujących ataksji rdzeniowo-mózdkowych (według: Durr A, Brice A: Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Curr Op Neur* 2000, 13, 407–413)

**Table 1.** Classification of autosomal dominant spinocerebellar ataxias

Typ (Type)	Objawy współlistniejące z ataksją (Clinical signs associated with cerebellar ataxia)	Postać (Locus/gene)	Lokalizacja genu (Localization)
I	objawy pozapiramidowe, piramidowe, zanik nerwu II, oftalmoplegia, zespół opuszkowy, polineuropatia	SCA 1 SCA 2 SCA 3 SCA 4 SCA 12	6p 12q 14q 16q 5
II	zwyrodnienie plamkowe	SCA 7	3p
III	„czysty” zespół mózdkowy	SCA 5 SCA 6 SCA 8 SCA 11	11cen 19p 13q 15q
Inne	padaczka niedorozwój umysłowy	SCA 10 SCA 13	22q 19q

ding [8] na podstawie obrazu klinicznego, wyróżnia trzy typy tych chorób (tab. 1). Pomimo tradycyjnej nazwy, w niektórych postaciach SCA nie ma cech uszkodzenia rdzenia kręgowego. Z zespołem mózdkowym mogą współlistnieć natomiast: objawy pozapiramidowe, polineuropatia, zwyrodnienie nerwu wzrokowego lub siatkówki, padaczka i otępienie [6]. Dotychczas zlokalizowano mutacje odpowiadające za 21 form SCA, a w odniesieniu do 9 jest możliwa dokładna diagnostyka genetyczna [4].

## Ataksje epizodyczne

Ataksje epizodyczne/napadowe (EA – *episodic ataxia*) charakteryzują się przebiegiem zwalniającym, ze zmiennym nasileniem objawów, podczas gdy większość heredoataksji ma przebieg postępujący. EA są zaliczane do tzw. kanałopatii.

EA typu 1. jest związana z mutacjami genu podjednostki kanału potasowego (gen na chromosomie 12.). Choroba ujawnia się w dzieciństwie, częstość napadów maleje z wiekiem – niekiedy ustępują zupełnie po uzyskaniu dojrzałości. Napady ataksji są krótkotrwałe (kilka sekund lub minut), często prowokowane przez dowolny ruch. W okresach międzypadowych mogą występować miokimie (zwłaszcza w obrębie twarzy i palców) [1, 9].

Za podłoże EA typu 2. uznano mutacje genu podjednostki kanału wapniowego (gen na chromosomie 19.). Tę postać EA charakteryzuje późniejszy niż w typie 1. początek (około 20. r.ż.) i długi czas trwania poszczególnych napadów (kilka godzin), wyzwalanych zwykle przez stres lub wysiłek fizyczny. Ataksji i zaburzeniom równowagi mogą towarzyszyć bóle głowy o charakterze migrenowym (niekiedy ze współlistniejącym niedowładem

połowicznym), wymioty, oftalmoplegia i dyzartria, między napadami występuje oczopląs [9, 10].

Opisano również przypadki EA typu 3. (napadowa ataksja z zawrotami głowy i szumem usznym) i 4. (napadowa ataksja z oczopląsem), nie zlokalizowano jednak odpowiadających za te postaci mutacji. [11] Do EA bywa zaliczana także napadowa choreoatetoza z ataksją i spastycznością (mutacje genu na chromosomie 1.) [9].

Przebieg zwalniający charakteryzuje również rzadki, dziedziczący się autosomalnie dominująco, zespół ataksji z arefleksją, stopą wydrażoną, zanikiem nerwu wzrokowego i utratą słuchu, ujawniający się w dzieciństwie, zwykle podczas epizodu zakażenia z gorączką [9].

## Czyste ataksje mózdkowe

Rzadkimi formami heredoataksji autosomalnych dominujących są: czysta ataksja mózdkowa oraz zaburzenia mózdkowo-parenchymatyczne. Prowadzą one do wybiórczego zaniku kory mózdku. Objawom uszkodzenia mózdku towarzyszy otępienie lub niedorozwój umysłowy (w postaciach z wczesnym początkiem) [9].

## Zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy

Autosomalnie dominująco dziedziczy się większość postaci zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowego (OPCA – *olivo-ponto-cerebellar atrophy*). Typ I utożsamia się obecnie z SCA 1. W typie II dominuje zespół mózdkowy, a w typie III, IV i V współlistnieją cechy uszkodzenia motoneuronów i sznurów tylnych rdzenia, porażenia nerwów czaszkowych, objawy pozapiramidowe i otępienie [9].

## **Zanik jądra zębatego, jądra czerwienego, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego**

Zanik jądra zębatego, jądra czerwienego, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego (DRPLA – *dentato-rubro-pallido-luysian atrophy*) objawia się zespołem mózdkowym z towarzyszącymi miokloniami, napadami drgawkowymi, otępieniem i zaburzeniami osobowości. Podłoże DRPLA są, podobnie jak w SCA, mutacje dynamiczne ze zwielokrotnieniem tripletu CAG w genie na chromosomie 12. [7].

## **Heredoataksje autosomalne recesywne**

Heredoataksje autosomalne recesywne są grupą niejednorodną pod względem patogenezy. Najczęstszą jest ataksja Friedreicha (3-4/100 000), pozostałe występują znacznie rzadziej.

### **Ataksja Friedreicha**

Jej podłożem są mutacje dynamiczne ze zwielokrotnieniem tripletu GAA (guanina-adenina-adenina) w obrębie genu frataksyny (chromosom 9q13), prowadzące (prawdopodobnie w wyniku zaburzeń transkrypcji) do zmniejszonej syntezy tego białka w stopniu proporcjonalnym do liczby powtórzeń GAA. Frataksyna występuje w wewnętrznej błonie mitochondriów, jej niedobór powoduje więc zaburzenie funkcji mitochondriów (prawdopodobnie w postaci zwiększonego odkładania Fe oraz wytwarzania wolnych rodników o działaniu neurotoksycznym) [1, 12]. Choroba rozpoczyna się w okresie dojrzewania i ma przebieg postępujący. Obraz kliniczny obejmuje: ataksję, arefleksję, zaburzenia czucia głębokiego, niedowład kończyn dolnych, dyzartrię, zanik n. II, głuchotę, a także objawy spoza układu nerwowego: skoliozę, wydrążone stopy, kardiomiopatię i cukrzycę lub nietolerancję glukozy [12, 13].

### **Ataksja-teleangiektazja**

Ataksja-teleangiektazja (zespół Louis-Bar), w której objawom mózdkowym i teleangiektazjom towarzyszą: choreoatetoza, dystonia, polineuropatia, zaburzenia gałkoruchowe oraz deficyt immunologiczny, należy do chorób z zaburzeniem procesów reparacji DNA [4, 9].

## **Postępująca ataksja z miokloniami**

Postępująca ataksja z miokloniami (zespół Ramsay-Hunta) może wystąpić w przebiegu chorób mitochondrialnych (MERRF), lipidoz oraz postępującej padaczki mioklonicznej [4, 9].

## **Heredoataksje autosomalne recesywne związane z defektem metabolicznym**

W abetalipoproteinemii (chorobie Bassena-Kornzweiga) stwierdza się zaburzenie transportu lipidów, spowodowane niedoborem białka transferowego MTP. Charakterystycznymi objawami choroby, oprócz ataksji, są: zniekształcenie erytrocytów (krwinki „kolczaste”, akantocytoza), zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz zaburzenia wchłaniania.

Cholestanoloza (ksantomatoza mózgowo-ścięgna) jest związana z zaburzeniem metabolizmu kwasów żółciowych. Zespołowi mózdkowemu towarzyszą w tym schorzeniu: otępienie, objawy piramidowe, polineuropatia, zaćma i obecność złogów w ścięgnach.

W rodzinnej ataksji z niedoboru witaminy E dochodzi prawdopodobnie do zaburzeń syntezy białek odpowiedzialnych za transport tej witaminy [2, 4].

Postępująca ataksja występuje w przebiegu niedoboru heksozoaminidazy i dehydrogenazy glutaminianowej, zespół mózdkowy o przebiegu zwalniającym natomiast charakteryzuje niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, enzymów cyklu mocznikowego i chorobę Hartnupów. Objawy mózdkowe mogą dominować w obrazie klinicznym leukodystrofii, chorób spichrzeniowych (np. choroby Niemann-Picka) oraz chorób peroksysomalnych [2, 4].

## **Heredoataksje sprzężone z chromosomem X**

Ten typ dziedziczenia występuje w przypadku heredoataksji niezmiernie rzadko. Na chromosomie X zlokalizowano mutacje odpowiedzialne za jedną z postaci OPCA oraz zespół Jouberta z agenezją robaka i pnia mózgu [9]. Wykazano również, że u mężczyzn, będących nosicielami premutacji zespołu kruchego X (liczba powtórzeń tripletów CGG lub GCC niższa od progowej) w wieku dojrzałym może wystąpić ataksja i drze-

nie zamiarowe, niekiedy współistniejące z zespołem pozapiramidowym lub otępiennym [14].

## Diagnostyka i różnicowanie

W diagnostyce heredoataksji bardzo istotną rolę odgrywa wnikliwe badanie neurologiczne. Jest niezbędne zebranie szczegółowego wywiadu rodzinnego z analizą rodowodu (ułatwia określenie typu dziedziczenia) oraz uwzględnieniem przynależności etnicznej (choroby dziedziczne częstsze w małych społecznościach, tworzących rodziny tylko w obrębie własnej grupy etnicznej). Badania obrazowe (TK, MRI głowy) uwidaczniają zanik mózdzku, wybiórczy lub obejmujący także inne struktury o.u.n. (pień mózgu, jądra podkorowe). Czynnościowe badania obrazowe (PET, SPECT) w niektórych postaciach heredoataksji wykazują zaburzenia aktywności metabolizmu glukozy w obrębie jąder podkorowych lub zmniejszone wiązanie receptora benzodiazepinowego w mózdzku [9, 15]. Pomocne mogą być również badania przezczaszkowej stymulacji magnetycznej z analizą ruchowych odpowiedzi wywołanych oraz rejestracja ruchów gałek ocznych [6, 12]. Akustyczna analiza mowy pozwala na ocenę i monitorowanie dyzartrii [16]. Badanie neurograficzne i EMG może potwierdzić współistnienie polineuropatii lub uszkodzenia dróg ruchowych w rdzeniu kręgowym. Badania laboratoryjne krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego pozwalają na wykrycie zaburzeń metabolicznych (zmniejszona aktywność enzymów, nagromadzenie nieprawidłowych metabolitów). Coraz bardziej precyzyjne i szerzej dostępne w ostatnich latach badania genetyczne umożliwiają weryfikację rozpoznania sugerowanego przez obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych [1, 6, 12].

Heredoataksje wymagają różnicowania z nabytymi chorobami, w których dominuje uszkodze-

nie mózdzku o podłożu: toksycznym (etylizm, uszkodzenie polekowe, narażenie zawodowe), niedoborowym (niedobór witamin z grupy B), infekcyjnym (zakażenia wirusowe, choroby prionowe). Należy wykluczyć także pierwotny i przerzutowy proces ekspansywny oraz zespoły paranowotworowe. W przypadku zespołów mózdkowych o przebiegu zwalniającym w różnicowaniu należy uwzględnić rozsiany proces demielinizacyjny (stwardnienie rozsiane) i zaburzenia krążenia mózgowego krwi w obszarze kręgowo-podstawnym.

Ustalenie szczegółowego rozpoznania heredoataksji, potwierdzonego badaniem genetycznym, umożliwia ukierunkowane poradnictwo genetyczne, a w niektórych przypadkach także podjęcie prób leczenia.

## Leczenie

Przeprowadzone badania kliniczne wskazują na pozytywny skutek niektórych metod terapeutycznych.

W SCA i ataksji Friedreicha są podejmowane próby leczenia związkami chelatującymi Fe, antyoksydantami (witamina E, koenzym Q, idebenone), amantadyną, buspironem i trimetoprimem [1, 6, 7, 9]. W EA typu 2. skuteczny wydaje się acetazolamid [9, 10]. W leczeniu cholestanolozji stosuje się kwas chenodezoksycholowy, a w abetalipoproteinemii – witaminę E oraz leki zmniejszające stężenie cholesterolu i trójglicerydów.

W heredoataksjach związanych z defektem metabolicznym należy dążyć do wyrównania zaburzeń metabolicznych lub uzupełnienia niedoborów [2, 12]. Leczenie objawowe obejmuje łagodzenie drżenia, protezowanie słuchu, ortopedyczną korekcję wad układu kostno-stawowego oraz rehabilitację. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem czynników neurotroficznych oraz terapią genową [1, 4].

## Piśmiennictwo

- [1] **Albin RL**: Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. *Curr Opin Neurol* 2003, 16, 507–514.
- [2] **Mumenthaler M, Mattle H**: Zespoły mózdkowe, W: Neurologia, Urban i Partner. Wrocław 2001, 327–334.
- [3] **Drepper J, Timmann D, Kolb FP, Diener HC**: Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain* 1999, 122, 1, 87–97.
- [4] **Jarman PR, Wood NW**: Genetics of movement disorders and ataxia. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002, 73, 22–30.
- [5] **Burk K, Fetter M, Abele M, Laccione F, Brice A, Dichgans J, Klockgether T**: Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *J Neurol* 1999, 246 (9), 789–797.
- [6] **Durr A, Brice A**: Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Curr Opin Neurol* 2000, 13, 407–413
- [7] **Sobów T, Liberski PP**: Choroby wywołane zmianą liczby powtarzalnych sekwencji DNA. *Akt Neurol* 2001, 1, 255–266.
- [8] **Harding AE**: Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993, 61, 1–14.
- [9] **Liberski PP**: Dziedziczne choroby mózdzku (heredoataksje) i rdzenia oraz rzadkie, genetycznie uwarunkowane choroby neurozwyrodnieniowe o.u.n. *Akt Neurol* 2002, 4, 2, 357–372.
- [10] **Jen J, Kim GW, Baloh RW**: Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology* 2004, 62, 17–22.

- [11] **Steckley JL, Ebers GC, Cader MZ, McLachlan RS:** An autosomal dominant disorder with episodic ataxia, vertigo and tinnitus. *Neurology* 2001, 57, 1499–1502.
- [12] **Klockgether T:** Recent advances in degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol* 2000, 13, 451–455.
- [13] **Filla A, De Michele G, Coppola G, Federico A, Vita G, Toscano A, Uncini A, Pisanelli P, Barone P, Scara-no V, Perretti A, Santoro L, Monticelli A, Cavalcanti F, Caruso G, Coccozza S:** Accuracy of clinical diagnostic criteria for Friedreich's ataxia. *Mov Disord* 2000, 15 (6), 1255–1258.
- [14] **Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA, Zhang L, Jardini T, Gane LW, Harris SW, Herman K, Grigsby J, Greco CM, Berry-Kravis E, Tassone F, Hagerman PJ:** Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004, 28, 291 (4), 460–469.
- [15] **Gilman S, Junck L, Markel DS, Koeppe RA, Kluin KJ:** Cerebral glucose hypermetabolism in Friedreich's ataxia detected with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1990, 28 (6), 750–775.
- [16] **Marien P, Engelborghs S, Fabbro F, De Deyn P:** The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain Lang* 2001, 79, 580–600.

### **Adres do korespondencji:**

Anna Pokryszko-Dragan  
Katedra i Klinika Neurologii AM  
ul. Traugutta 118  
50-420 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.11.2004 r.

Po recenzji: 3.11.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 17.11.2005 r.

Received: 19.11.2004

Revised: 3.11.2005

Accepted: 17.11.2005