

## **Латерална амиотрофична склероза/спиноцеребеларна атаксия тип 2 – алелни заболявания с различни мутации в ATX2 гена**

Сарафов С<sup>1</sup>, Т. Чамова<sup>1</sup>, В. Тодоров<sup>2</sup>, Д. Богданова<sup>2</sup>, С. Чернинкова<sup>1</sup>, С. Бичев<sup>3</sup>, Павлова<sup>4</sup>, С.  
Орманджиев<sup>4</sup>, Т. Тодоров<sup>4</sup>, А. Тодорова<sup>4,5</sup>, И. Търнев<sup>1,6</sup>, И. Миланов<sup>2</sup>

1Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

2УМБАЛ „Св. Наум“

3Лаборатория по медицинска генетика, СБАЛАГ „Майчин дом

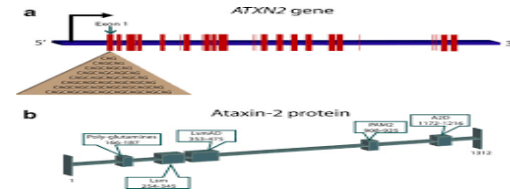
4Медикодиагностична лаборатория „Геника“

5Катедра по химия и биохимия, МУ-София

6Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ

**Въведение:** Патогенните експанзии на CAG повторенията в ataxin-2 гена (*ATXN2*) се асоциират със спектър от невродегенеративни заболявания:

- Спинаocereбеларна атаксия тип 2 (СЦА2)
- Болест на Parkinson
- Латерална амиотрофична склероза (ЛАС)



При здравите хора те най-често са около 22. При по-голяма експанзия от 31 CAG триплет се развива СЦА2, като големината на експанзията корелира с възрастта на началото и скоростта на прогресия на заболяването. Установено е, че умерено повишеният брой на тези тринуклеотидни повторения до 34 се асоциира и с развитие ЛАС

**Цел:** Да се представи клиничния спектър на кохорта от български пациенти с установени различни по големина експанзии в *ATXN2* гена.

**Материал и методи:** В изследването са включени 10 пациенти, принадлежащи към 7 различни родословия със СЦА2 и 6 пациенти от 6 родословия с ЛАС.

Проведени са неврологично изследване, ЕНГ/ЕМГ, невроофтالمологично, невропсихологично изследвания и МРТ.

При тези болни е проведено молекулярно-генетично изследване за оценка размера на експанзията на CAG повторенията в *ATXN2*.

Пациент/семејство	Брой CAG-повторения в ATX2	Възраст на начало	Възраст при последен преглед	Фамилна анамнеза	Статична атаксия	Локомоторна атаксия	Динамична атаксия	SARA	Лимитация на вертикалните верзионни движения	Пирамидна/псевдобулбарна симптоматика/Когнитивен дефицит/Миоклонии	ЕНГ	КТ/МРТ на главен мозък
1.	42	42 г.	47 г.	+ Майка	+	+	+	11	+	-	Сензорна невропатия	Малкомозъчна атрофия
2.	39	37 г.	40 г.	+ Баща	-	+	+	4	-	+/-	Сензорна невропатия	Нормален
3.	48	17 г.	36 г.	-	+	+	+	14	-	-	-	Малкомозъчна атрофия
4.	39	35 г.	38 г.	+ Майка	+	+	+	15	-	-	Сензорна невропатия	Малкомозъчна атрофия
5.1	43	40 г.	45 г.	+ Майка	+	+	+	16	-	-	Сензорна невропатия	Малкомозъчна атрофия
5.2	52	12 г.	16 г.	+ Майка	+	+	+	21	+	-	Сензомоторна полиневропатия	Малкомозъчна и стволова атрофия
6.1	39	40 г.	60 г.	-	+	+	+	20	-	+/Когнитивен дефицит	Сензорна невропатия	Малкомозъчна атрофия
6.2	47	32 г.	35 г.	+ Баща	+	+	+	28	-	+/Когнитивен дефицит	Сензорна невропатия	Малкомозъчна атрофия
7.1	36	30	41	+ Майка	+	+	+	24	-	+	Сензорна невропатия	Малкомозъчна атрофия
7.2	48	7 г.	14 г.	+ Баща	+	+	+	24	+	+/Когнитивен дефицит/+Миклонии	Сензорна полиневропатия	Малкомозъчна и стволова атрофия

**При пациентите със СЦА2 големината на CAG експанзията варира между 36 и 52, с тенденция за увеличаване във всяко следващо поколение и корелираща антиципация. Средната възраст на начало е 29.2 г. +/- SD 11.9 г., варираща от 7 до 42 г.**

Инициални болния	Тип	Брой CAG-повторения в АТХ2	Зиготност	Етнос		Начална възраст		Общо всички	Възраст при диагнозата	Разпределение на засягането на ЦДН и ПДН по етажи	EI Escorial-R при диагнозата
ХЗА	спорадичен	19±1 / 29±1	хетеро	ромски		61,6		61,6	64,1	Ръце: П Крака: Ц+П Ствол: Ц+П	вероятна
АГЙ	спорадичен	29±1 / 29±1	хомо			63,3		63,3	64,0	Ръце: П Крака: Ц+П ствол: Ц+П	вероятна
				средно		62,5					
ТИТ	спорадичен	19±1 / 30±1	хетеро	български			67,3	67,3	68,2	Ръце: П Крака: П Ствол: Ц+П	възможна → вероятна
НМК	спорадичен	19±1 / 26±1	хетеро				73,5	73,5	74,3	Ръце: Ц+П Крака: Ц Ствол: Ц+П	вероятна
МБО	спорадичен	19±1 / 26±1	хетеро				65,1	65,1	65,3	Ръце: П Крака: П Ствол/: П+Ц	възможна → вероятна
СВМ	Фамилен – от майката	19±1 / 28±1	хетеро				55,8	55,8	59,4	Ръце: Ц Крака: Ц	възможна – АЛС първична
				средно			65,4	64,4	65,9		
Други	<p>1.МБО е мюсюлманин, началото е с м.м.атаксия, симптоми на ЛАС се добавят впоследствие, exitus в резултат на Нео процес.</p> <p>2. Към момента не са починали НПК и СВМ. Последната има две дъщери, едната унаследила експанзията.</p> <p>3. За другите болни няма данни.</p>										

**Заключение:** Различни по големина експанзии на САG повторенията в АТХN2 чрез различни патогенетични механизми, като цитоплазмена агрегация, РНК токсичност, нарушена функция на ендоплазмения ретикулум обуславят невродегенеративни процеси с различна анатомична локализация и широк клиничен спектър от заболявания.