

РАННИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ – АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ ФОРМИ (I част)

И. Александрова^{1,2}, А. Асенова^{1,2}, Д. Денева¹, М. Колева¹, Е. Славкова¹, Е. Родопска¹, В. Томов¹, В. Божинова¹, И. Миланов^{2,3}

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

² Катедра по неврология, МУ-София

³ УМБАЛНП „Св. Наум“

EARLY ONSET CEREbellAR ATAXIA – AUTOSOMAL RECESSIVE FORMS (Part I)

I. Aleksandrova^{1,2}, A. Asenova^{1,2}, D. Deneva¹, M. Koleva¹, E. Slavkova¹,
E. Rodopska¹, V. Tomov¹, V. Bojinova¹, I. Milanov^{2,3}

¹ Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“

² Department of Neurology, Medical University-Sofia

³ UMHATNP „St. Naum“

ABSTRACT

Autosomal recessive (AR) cerebellar ataxias are a heterogeneous group of rare neurological diseases affecting both the central and peripheral nervous systems. Typical for them is the early onset of clinical symptoms (before 20 years of age). The main clinical manifestation is cerebellar ataxia, in some of the cases combined with involvement of the retina, optic nerves, cerebrum, basal ganglia, brainstem, spinal cord and peripheral nerves. Based on clinical and genetic criteria, four main types of AR ataxias are distinguished – congenital, ataxia, associated with metabolic disorders, degenerative ataxias and ataxias with DNA repair defect. The diagnosis is based on the clinical course, the imaging findings, the results of electrophysiological tests and is confirmed by genetic testing. Although there is no definitive and specific treatment for most AR cerebellar ataxias, early diagnosis is essential given the possibility of prenatal diagnosis and specific drug treatment for ataxia due to coenzyme Q deficiency, vitamin E deficiency and abetalipoproteinemia.

KEY WORDS: autosomal recessive cerebellar ataxia, early cerebellar ataxia, ataxia-telangiectasia

РЕЗИОМЕ

Автозомно-рецесивните (АР) церебеларни атаксии са хетерогенна група от редки неврологични заболявания, засягащи както централната, така и периферната нервна система. Типично за тях е ранното начало на клиничната симптоматика (преди 20-годишна възраст), а основната клинична проява е церебеларната атаксия, като са възможни съчетания с увреждане на ретината, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. На базата на клинично-генетични критерии се оформят четири основна групи АР атаксии – конгенитални, метаболитни, дегенеративни атаксии и атаксии с нарушения в ДНК възстановяването. Диагнозата се базира на клиничното протичане, образната находка и резултатите от електрофизиологични изследвания и се потвърждава с генетични изследвания. Въпреки че няма дефинитивно лечение за повечето АР церебеларни атаксии, своевременното поставяне на диагнозата е от особена важност предвид възможността за пренатална диагностика, както и за медикаментозно повлияване на симптоматиката при атаксията, резултат на дефицит на коензим Q и на витамин E, както и на абеталипопротеинемия.

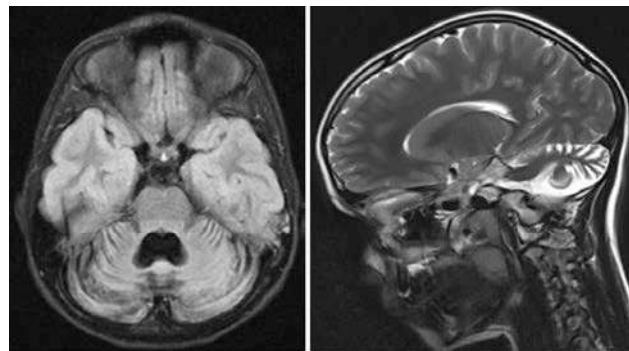
КЛЮЧОВИ ДУМИ: автозомно рецесивни церебеларни атаксии, ранна малкомозъчна атаксия, атаксия-телангиектазия

ВЪВЕДЕНИЕ

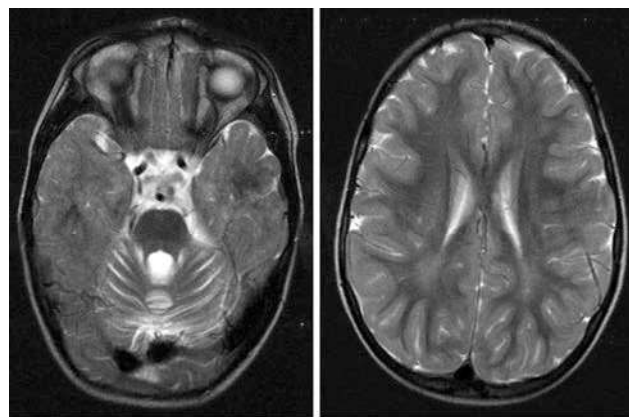
Ранните малкомозъчни атаксии са хетерогенна група от невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с церебеларна дисфункция в резултат на изолирана дегенерация на малкия мозък, на неговите аферентни и еферентни пътища (Фиг. 1, Фиг. 2). Основната клинична проява е церебеларната атаксия, но са възможни 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 X-рецесивно, налице е и майчино унаследяване.

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



Фиг. 1. МРТ данни за вермисна и малкомозъчна хемисферална атрофия при момиче на 11 години с едногодишна давност на палео- и неocereбеларен синдром и на полиневропатен синдром с електроневрографски данни за периферно-стволова увреда в долни крайници със засягане на сетивни влакна.



Фиг. 2. МРТ данни за малкомозъчна атрофия, засягаща вермиса и малкомозъчните хемисфери, широк 4-ти вентрикул и дискретна хипомиелинизация около задните рога на страничните вентрикули при момче на 4 години с тежък палеocereбеларен синдром, окуломоторна апраксия, пирамидни рефлексни промени и забавено невро-психично развитие.

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 Е, някои АД спино-церебеларни 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 Е също причинява митохондриална дисфункция и оксидативен стрес. Митохондриална дисфункция се наблюдава при митохондриална енцефаломиопатия 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 спиноцеребеларна атаксия. Например при спиноцеребеларна атаксия (SCA) тип 6 екстремната CAG повтаряемост 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.

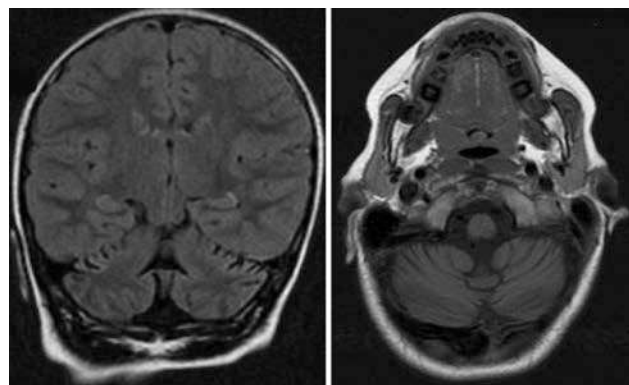
4) Увреждане на ДНК възстановяването е основният патогенетичен механизъм при атаксия-телангиектазия, атаксия-телангиектазия подобен синдром и атаксия с окуломоторна апраксия.

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

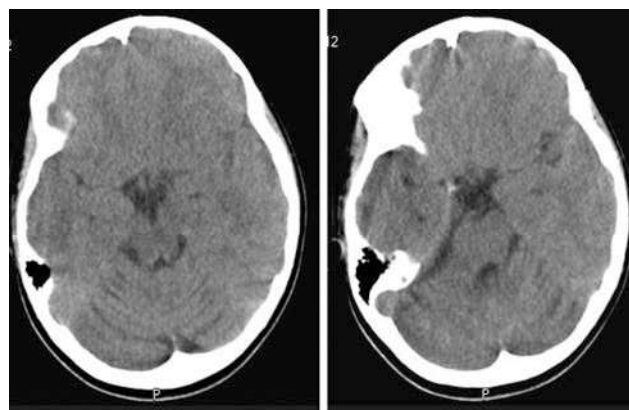
6) Тринуклеотидното свръхмерно повторение (амплификация) е най-честият изяснен генен дефект при церебеларните дегенеративни заболявания. При атаксията на Friedreich се повтаря триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) в ген *FXN* в 9q13. Повторението на триплета цитозин-аденин-гуанин (CAG) е причина за седем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

АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ АТАКСИИ – КЛАСИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ

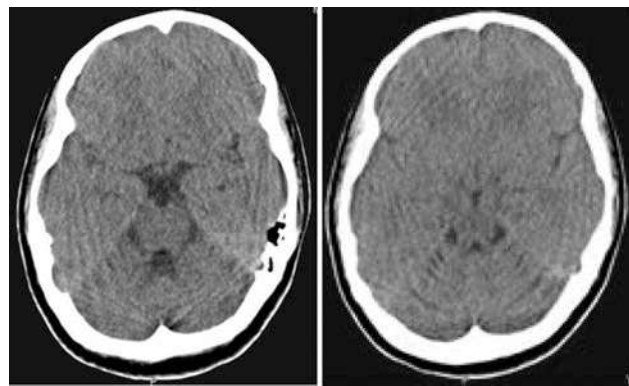
Автозомно-рецесивните атаксии представляват генетично и фенотипно хетерогенна група от редки заболявания, ангажиращи едновременно централната нервна система (ЦНС) (мозъчния ствол, малкия и гръбначния мозък и спиноцеребеларните пътища), периферната нервна система и други органи и системи (Фиг. 3). Типично 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).



а) МРТ на 7-годишна възраст с данни за церебеларна атрофия и разширен четвърти вентрикул.



б) КТ на 8-годишна възраст – без съществена динамика в образната находка.



в) КТ на 13-годишна възраст – дискретна прогресия в малкомозъчната атрофия; неврологичният статус показва изразен палео- и неocereбеларен синдром при обща мускулна хипотония, пирамиден синдром с положителен рефлекс на Бабински и атактична походка, възможна само с подкрепа.

Фиг. 3. МРТ и КТ при пациент с АР-спиноцеребеларна атаксия.

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, спастицитет, микроцефалия и хиперпнея (синдром на Joubert, на Marinesco-Sjogren, на Gillespie) (4, 23, 24). 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.

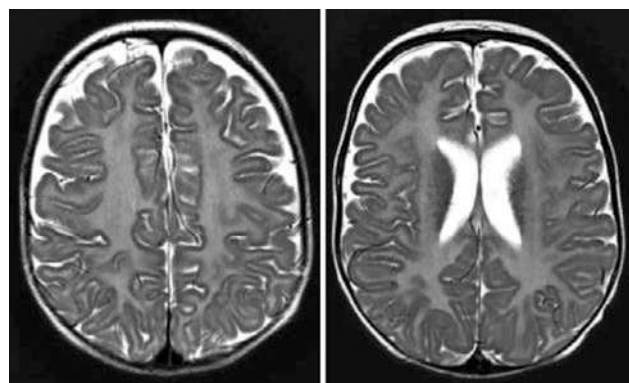
2) Церебеларни дегенеративни атаксии с известен метаболитен дефект

Към тази група спадат интермитентните атаксии при метаболитни заболявания – хиперамониемия, аминокислотурии, 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 цероидлипофусциноза), 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, 2, 3, 4, 12, 18, 23, 26).

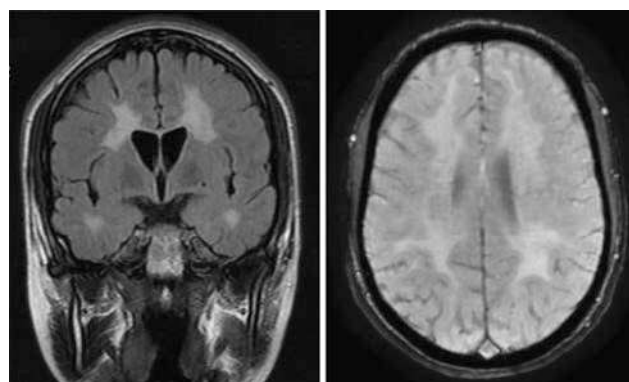
Болестта на Niemann-Pick тип C е рядко невродегенеративно лизозомно заболяване с хетерогенна клинична презентация, дължащо се на мутация в *NPC1* ген (в 95% от случаите) и *NPC2* ген (в 5% от случаите) (12, 21). И при двете мутации се наблюдава абнормно натрупване на холестерол, гликофинголипиди, фосфолипиди и сфингомиелин в лизозомите в слезката, черния дроб и ЦНС. Характерни за заболяването са (13, 21, 23): 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 (13). При ювенилната форма се комбинират атаксия, дистония, дизартрия, вертикална погледна парализа, епилептични пристъпи, катаплексия, когнитивни нарушения, разстройства в експресивната реч, хиперкинетично разстройство, шизофрено-подобни психози. Болест на Niemann-Pick тип C е доказана при две сестри, проследявани в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, с дебют на заболяването на 10-годишна възраст с промяна на походката, която става нестабилна, с чести залитания. Неврологичният статус при двете сестри показва вертикална погледна пареза, координационен синдром със статична и локомоторна атаксия, двустранен интенционен тремор и дисметрия, налице са данни за пирамиден синдром (живи сухожилни рефлекс и положителни рефлекс на Бабински и Росоломо), както и за се-

тивен синдром с нарушение на дълбоката сетивност. При друг пациент с мутация в *NPC1* ген, диагностициран в Клиниката по нервни болести за деца, заболяването също дебютира с поява на нестабилност при ходене и промяна в говора. Неврологичният статус при момчето показва вертикална погледна пареза, координационен синдром (интенционен тремор, дисметрия, лека локомоторна атаксия, скандиран говор) и пирамиден синдром с хиперрефлексия в горни и долни крайници.

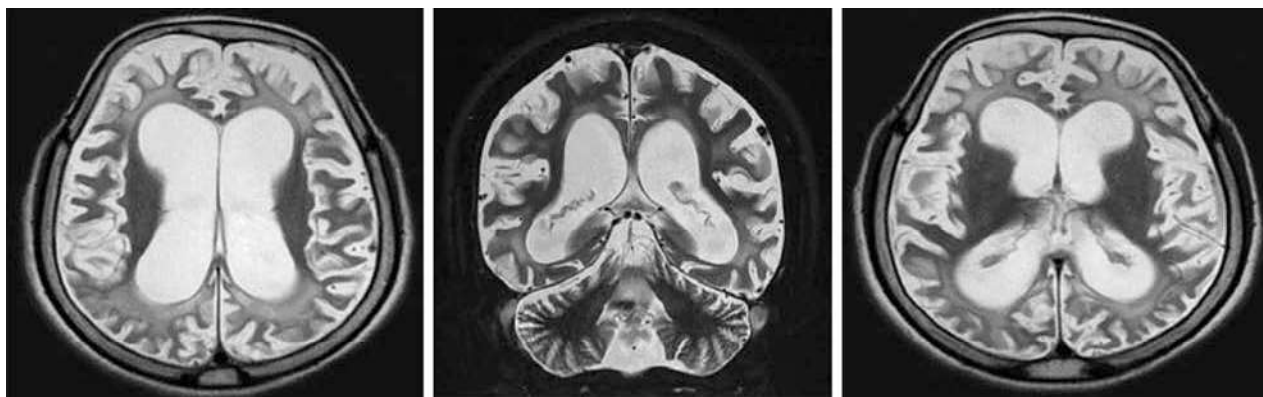
Атаксията може да е първоначална проява или водеща симптоматика при някои форми на левкодистрофия и левкоенцефалопатии (1-3, 23). Болестта на Pelizaeus-Merzbacher се дължи на мутация в *Hq22*, водеща до дефектен синтез на протеолипиден протеин PLP1 в олигодендроцитите, като заболяването е от групата на левкодистрофиите с хипомиелинизация (Фиг. 4) (1, 3, 9, 28). 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 (Фиг. 5) (1, 2). При инфантилната форма на заболяването водещи са пирамидните увреждания и интелектуалният регрес. Възможна е начална хипотония и последващ спастицитет с изразени пирамидни рефлексни промени с положителни рефлекс от групите на Бабински и Росоломо. Обикновено при прогресия на заболя-



Фиг. 4. МРТ данни за дифузна хипомиелинизация при момче на 1 година и 3 месеца с болест на Pelizaeus-Merzbacher, с доказана мутация в *PLP1* ген. При момчето е налице ранен нистагъм, а неврологичният статус показва централна квадрипареза с тежка мускулна хипотония и хиперрефлексия (9).



Фиг. 5. МРТ данни за дифузна демиелинизация при пациентка на 15-годишна възраст с метахроматична левкодистрофия с намалена серумна арилсулфатаза. Дебютът за заболяването е с когнитивен регрес и поведенчески промени, а неврологичният статус показва дискретен пирамиден и координационен синдром с лек интенционен тремор и дисдиадохикинезия.



Фиг. 6. МРТ данни за изразена мозъчна атрофия с хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество при пациент с късна инфантилна цероидлипофусциноза с клиника на прогресираща миоклонична епилепсия, квадрипареза, церебеларен синдром, ретинална дегенерация и деменция (5).

ването 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 квадрипирамидният, церебеларният, екстрапирамидният и полиневропатният синдром са с по-късна изјава. 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 парализа 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, 23). 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 Spielmeier-Vogt- Sjogren) и форма при възрастни (2, 3). Невроналните цероидлипофусцинози се изразяват 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 (Фиг. 6) (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 изразяват и бързо прогресират атаксия, спастична

квадрипареза, зрителни нарушения до слепота и когнитивен регрес. В Клиниката по нервни болести за деца са диагностицирани пациенти с цероидлипофусцинози – с ранна инфантилна форма (болест на Santavuori с дефицит на Palmitoyl protein thioesterase 1, PPT1) – 2 случая, с късна инфантилна форма (болест на Jansky-Bielschowsky с дефицит на Tripeptidyl peptidase 1, TPP1) – 4 случая (Фиг. 6), както и момче на 5 години с доказана мутация в *CLN6* ген (7). Заболяването при детето дебютира с промяна в походката, която става нестабилна, с чести падания. Неврологичният статус показва пирамиден синдром (хиперрефлексия и патологични рефлексии на Бабински и Росоломо), координационен синдром (интенционен тремор, дисметрия, титубация, скандиран говор), спастично-атактична походка и когнитивен регрес. При момчето се изразяват епилептични пристъпи с характеристиката на миоклонични при данни от ЕЕГ за генерализирана пароксизмална активност от комплекси острие/бавна вълна при някои от честотите на фотостимулация.

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, леборова наследствена оптична невропатия (4, 23). Церебеларната атаксия е най-честата клинична проява при дефицит на CoQ, като при част от пациентите се изразява в съчетание с невропатия, епилептични пристъпи, умствена изостаналост, мускулна слабост и хипогонадизъм (15, 19, 29).

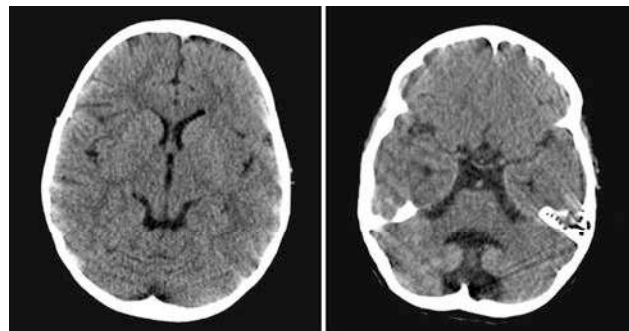
3) Церебеларни атаксии, асоциирани с дефектно ДНК възстановяване

В тази група се включват атаксия-телангиектазия, атаксия-телангиектазия-подобен синдром, атаксия с окуломоторна апраксия I-IV тип (4, 23, 27).

Атаксия-телангиектазия (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, 11, 22, 27). Заболяването протича с прогресираща малкомозъчна атаксия, хореоатетоза, окуломоторна апраксия, мускулна хипотония, отслабени сухожилни рефлексии, телангиектазии по конюнктивите и кожата (10, 22, 27). Първоначално се изразяват статична и локомоторна атаксия, а впоследствие, обикновено след 5-годишна възраст, се

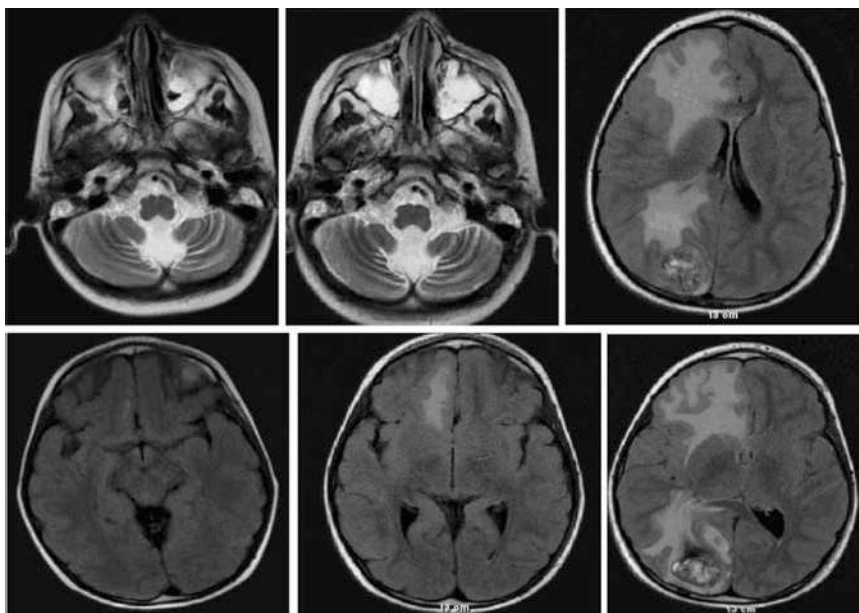
наблюдават интенционен тремор, дисметрия и дисдиадохикинезия (10, 11). Въпреки че церебеларната атаксия е най-честият първоначален симптом при малките деца, при по-късна възраст на изява на заболяването е възможен дебют и с екстрапирамидна симптоматика (16, 22). В 10% от случаите заболяването може да дебютира с хореоатетоза, поради което атаксия-телангиектазия трябва да се има предвид в диференциално-диагностичен план при изява на хорея в детска възраст, особено ако е налице и дистония (16). 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) (16). Паркинсонизмът е чест при атаксия-телангиектазия, не е описан като първоначална изява, но се проявява при прогресия на заболяването с клиника на брадикинезия, хипомимия и промяна в позата и походката (10). Средната възраст на поява на телангиектазии е 6 години, като варира от раждането до 15-годишна възраст (10, 16, 22). Телангиектазиите 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 (30). Характерни за атаксия-телангиектазия 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). Атаксия-телангиектазия е диагностицирана при 13 деца в Клиниката по нервни болести за деца в периода от 2000 до 2020 година. Типичните за синдрома конюнктивални телангиектазии са налице при всички пациенти. Церебеларна атаксия е описана при всички деца, като се проявява в началото на заболяването или при неговата прогресия. Образните изследвания показват малкомозъчна атрофия (вермисна и хемисферичална) и широк IV-ти

вентрикул. При един от пациентите е доказан неходжкинов лимфом (Фиг. 7) (8), а едно от децата е с остра левкоза (Фиг. 8).



Фиг. 7. КТ при момиче на 5-годишна възраст с атаксия-телангиектазия и мутация в АТМ ген – данни за малкомозъчна и понтинна атрофия. Неврологичният статус показва пелеоцеребеларен синдром с титубация, статична и локомоторна атаксия и дизартричен говор. На 3-годишна възраст момичето е диагностицирано с неходжкинов лимфом (8).

При атаксия с окуломоторна апраксия тип I е налице мутация в ген *APTX* в 9p13, причиняваща дефектен синтез в протеина апраксин (4, 11, 25). 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



Фиг. 8. МРТ в динамика при пациент с атаксия-телангиектазия – данни за малкомозъчна атрофия в началните стадии на заболяването и развитие на остра левкоза с мозъчен тумор при прогресия.

на протеина санатаксин (11, 14). Първите симптоми се изясняват в детско-юношеска възраст, като заболяването протича с атаксия, окуломоторна апраксия, повишени стойности на серумна креатинкиназа, гама-глобулини и алфа-фетопротеин (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 (14). 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 (11, 14).

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* (17, 21). 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 (21). 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 (21). Характерни са сензоневрална 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 (17). Наличието на калцификати в базалните ганглии, *nucleus dentatus* и подкоровото бяло мозъчно вещество е патогномоничен белег (17). 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 (21).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Автозомно-рецесивните церебеларни атаксии са хетерогенна група от редки неврологични заболявания с ранно начало на клиничната симптоматика, която включва церебеларна атаксия, както и симптоматика в резултат на увреждане на ретината, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии,

мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. Въпреки че няма дефинитивно лечение за повечето АР церебеларни атаксии, своевременното поставяне на диагностиката е от особена важност предвид възможността за пренатална диагностика и медикаментозно повлияване на симптоматиката при атаксията, резултат на дефицит на коензим Q и витамин E, както и на абеталипопротеинемия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, В. Невролипидози и левкодистрофии. В: Неврология, П.р. Миланов, И. Стено, Варна, 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. Стено, Варна, 2021, 1032-1052.
5. Димова, П., Божинова, В. Невронална цериодлипофусциноза: първите два случая в България с потвърдена диагноза. Педиатрия 2006, 46, 3, 27-31.
6. Димова, П., Божинова, В., Лукач, З. Невронални цериодлипофусцинози 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 неврнална цериодлипофусциноза с нова мутация в CLN 6 гена. Българска неврология, 2019, 20, 1, 25-29.
8. Колева, М., Божинова, В. Савов, А. Случай на Атаксия-телангиектазия 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 Pelizaeus Merzbacher – клинично и генетично верифициран случай. Българска неврология, 2019, 20, 1, 25-29.
10. 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.
11. Beaudin, M., Dupré, N. Autosomal Recessive Ataxias. In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, p. 545-552.
12. 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.
13. Burlina, A. Niemann-Pick disease type C: introduction and main clinical features. *J Neurol*, 2014, 261, Suppl 2, 525-527.
14. Choudry, T., Hilton-Jones, D., Lennox, G., Houlden, H. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: an evolving axonal neuropathy. *Practical Neurology*, 2017, 1-5.
15. 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.
16. Demuth, I., Dutranoy, V., Marques, W. New mutations in the ATM gene and Clinical data of 25 AT-Patients. *Neurogenetics*, 2011, 12, 4, 273-282.
17. 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.
18. 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, p. 553-560.
19. 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.
 20. 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.
 21. Karikkineth, A., Scheibye-Knudsen, M., Fivenson, E. et al. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev*, 2017, 33, 3-17.
 22. Levy, A., Lang, A. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. *Mov Disord*, 2018, 33, 8, 1238-1247.
 23. Menkes, J. Heredodegenerative diseases. In: *Child Neurology* 7th ed., Eds Menkes, J., Sarnat, H., Maria, B. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. 163-226.
 24. 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., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, p.523-230.
 25. Pedros, J., Vale, T., da Costa, S., Santos, M., Alonso, I., Barsotini, O. Complex Movement Disorders in Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 1: Beyond the Cerebellar Syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 2020, 10, 39, 1-3.
 26. 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., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, p. 531-538.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Träschütz, A., Schirinzi, T., Laugwitz, L. et al. Clinico-Genetic, Imaging and Molecular Delineation of COQ8A-Ataxia: A Multi-center Study of 59 Patients. *Ann Neurol*, 2020, 88, 2, 251-263.
 30. 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.

Адрес за кореспонденция:

д-р Илияна Александрова, дм

Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, ул. „Любен Русев“ 1, София, email: iliyana_@abv.bg

Address for correspondence:

Iliyana Aleksandrova, MD, PhD,

Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“, 1 Ljuben Roussev Str, Sofia, iliyana_@abv.bg

РАННИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ – АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ И АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНИ ФОРМИ (II част)

И. Александрова^{1,2}, А. Асенова^{1,2}, Д. Денева¹, М. Колева¹, Е. Славкова¹, Е. Родопска¹, В. Томов¹, В. Божинова¹, И. Миланов^{2,3}

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

² Катедра по неврология, МУ-София

³ УМБАЛНП „Св. Наум“

EARLY ONSET CEREBELLAR ATAXIA – AUTOSOMAL-RECESSIVE AND AUTOSOMALDOMINANT FORMS (Part II)

I. Aleksandrova^{1,2}, A. Asenova^{1,2}, D. Deneva¹, M. Koleva¹, E. Slavkova¹, E. Rodopska¹, V. Tomov¹, V. Bojinova¹, I. Milanov^{2,3}

¹ Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“

² Department of Neurology, Medical University-Sofia

³ UMHATNP „St. Naum“

ABSTRACT

Early cerebellar ataxias (autosomal recessive and autosomal dominant) are a heterogeneous group of neurodegenerative diseases, characterized by cerebellar dysfunction. Autosomal recessive (AR) cerebellar degenerative ataxias with early onset are the most common AR ataxias in childhood. Friedrich's ataxia is a complex, multisystem disease caused by a GAA triplet repeat expansion in the *FXN* gene. As a result a deficiency of frataxin occurs, leading to a disturbance in mitochondrial iron homeostasis and an increase in oxidative stress. Degenerative changes occur in the cells of the spinal cord and cerebellum, to a lesser extent in the

cerebral cortex, as well as in the heart and skeletal muscle cells, liver and pancreas. Initial symptoms include progressive spinocerebellar ataxia, hypo- to areflexia for the knee and Achilles reflexes, and a positive Babinski sign. With progression other symptoms of the central and peripheral nervous system are added, cardiomyopathy, scoliosis and pes cavus develop and an impaired glucose tolerance is observed. The differential diagnosis of cerebellar degenerative diseases in childhood includes malformations in the development of the cerebellum and posterior cranial fossa, persistent neuroinfections with subacute course, neurolipidosis and leukodystrophy. To date, there is no effective treatment for cerebellar degenerative diseases. Gene therapy in Friedrich's ataxia is studied, attempts are being made to influence the course of the disease using iron chelators, antioxidants, modulators of the inflammatory process. Autosomal dominant ataxias occur less often in childhood. They are a heterogeneous group of diseases that presents only with cerebellar ataxia or in combination with symptoms due to damage of the basal ganglia, cerebral cortex, optic nerves, ponto-medullary system, spinal tract and peripheral nervous system.

KEY WORDS: Friedrich ataxia, autosomal dominant cerebellar ataxias