

# Dědičné cerebelární ataxie u dospělých

**MUDr. Emílie Vyhnálková, Ph.D.<sup>1</sup>, Mgr. Zuzana Mušová, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.<sup>2</sup>,  
MUDr. Eva Košťálová<sup>4</sup>, MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>2</sup>Klinika dětské neurologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>3</sup>Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>4</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Dědičné cerebelární ataxie jsou vzácnou příčinou poruch rovnováhy v dospělosti. V tomto článku shrnujeme základní informace o této heterogenní skupině chorob s důrazem na klinickou diagnostiku a se zvláštním zaměřením na identifikaci léčitelných příčin.

**Klíčová slova:** dědičné ataxie, spinocerebelární ataxie, dominantní ataxie, recesivní ataxie, metabolické ataxie, mitochondriální ataxie, genetika ataxií.

## Hereditary cerebellar ataxias in adults

Hereditary cerebellar ataxias are rare causes of adult balance disorders. In this paper, we summarize basic information about this heterogeneous group of diseases, with an emphasis on clinical diagnosis and with a particular focus on identifying treatable causes.

**Key words:** hereditary ataxias, spinocerebellar ataxias, dominant ataxias, recessive ataxias, metabolic ataxias, mitochondrial ataxias, genetics of ataxia.

## Úvod

Termín cerebelární ataxie je používáný pro **skupinu chorob s dominujícím postižením mozečku**. Toto postižení je u velké části chorob kombinováno s lézí dalších částí nervového systému – zejména zadních provazců, pyramidové dráhy, bazálních ganglií, kmenových jader a periferních nervů. Neurologická manifestace těchto chorob je tedy komplexní a neomezuje se pouze na mozečkový syndrom (Soong et al., 2018).

**Dědičné cerebelární ataxie** jsou vzácnou, ale poddiagnostikovanou příčinou poruch rovnováhy v dospělosti. Do této heterogenní skupiny řadíme nejenom onemocnění na neurodegenerativním podkladě, ale též ataxie, které jsou součástí klinického obrazu dědičných metabolických a mitochondriálních onemocnění (které bývaly v minulosti vyčleňovány). V článku shrnujeme základní

informace o této skupině chorob s důrazem na klinickou diagnostiku a se zvláštním zaměřením na identifikaci léčitelných dědičných chorob.

**Diferenciální diagnostika ataxií** je velmi široká, jejím **základem je rychlost rozvoje a progres**.

Pro **dědičné ataxie** v dospělém věku je charakteristický **chronický průběh s postupným, plíživým začátkem a pomalou progresí v řádu let** (rozvoj v řádu měsíců, progres v řádu let). Existují i vzácné dědičné ataxie s **epizodickým průběhem**.

**Naopak akutní či subakutní průběh** (rozvoj v řádu sekund až týdnů) má většinou získanou etiologii (např. vaskulární léze, akutní toxické postižení – alkohol, některé léky, infekce, autoimunní onemocnění, paraneoplastické syndromy, systematický přehled získaných příčin přesahuje zaměření článku).

## Postup diagnostiky u chronických cerebelárních ataxií u dospělých pacientů

Při vyšetřování pacientů s chronickou progresující cerebelární ataxií je nejdříve třeba vyloučit **získané příčiny**.

V prvním kontaktu je u všech nemocných, včetně těch pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, provedeno základní **laboratorní vyšetření krve a MRI mozku** a nakreslen třígenerační **rodokmen**. V případě negativity vstupních vyšetření jsou následně indikována, s ohledem na klinický obraz, další vyšetření. Po vyloučení získané etiologie ataxie následují genetická vyšetření a eventuálně selektivní metabolický screening v séru, moči a suché krevní kapce, postup jednotlivých kroků je dán předpokládaným typem dědičnosti v rodině (tabulka 1). Na evropské úrovni je průběžně aktualizováno podrobné schéma genetické-

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Emílie Vyhnálková, Ph.D., emilie.vyhnalkova@fnmotol.cz

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(5): 344–350

Článek přijat redakcí: 16. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2019

**Tab. 1.** Postup vyšetření u nových pacientů s chronickou progresivní ataxií (Wood, 2012; Todd et al., 2019)

1. krok u všech	<b>OA, RA (trígenerační rodokmen) a klinické vyšetření</b>
	<b>Základní laboratoř</b> (vč. B <sub>12</sub> , ŠŽ, KO + diff., JT, cholesterol, sérologie lues)
	<b>MRI mozku</b> (ev. vč. C míchy)
2. krok	<b>Vyšetření likvoru</b> (ev. vč. 14-3-3 proteinu)
	<b>Elektrofyzilogická vyšetření PNS a CNS</b> EMG, evokované potenciály (VEP, SSEP), EEG
	<b>Oftalmologické vyšetření</b> oční pozadí, šterbinová lampa (M. Wilson), katarakta (CTX), telangiectázie spojivek (AT)
	<b>Rozšířená laboratorní vyšetření</b> (vitamin E, AFP, ceruloplasmin, Cu v moči, laktát, albumin, CK, paraneoplastické protilátky, anti-GAD, antigliadinové protilátky, ...)
3. krok	<b>Genetická vyšetření</b> (konkrétní postup dle klinického obrazu a typu dědičnosti, indikována a prováděna ve FN v Motole): ■ <b>SCA panel</b> (blíže viz tabulka 3) ■ <b>Friedreichova ataxie (FRDA)</b> ■ <b>FXTAS</b> ■ <b>sekvenování nové generace (NGS)</b> ■ <b>cílená analýza</b> vzácných příčin dle specifických klinických příznaků přímým sekvenováním
	<b>Selektivní screening dědičných metabolických poruch v séru, moči a suché krevní kapce</b> (konkrétní postup vždy dle diferenciální diagnostiky ve spolupráci s lékaři metabolických center)

Vysvětlení zkratk je uvedeno v závěru článku.

ho a metabolického vyšetřovacího postupu (Mariotti et al., 2019).

Výjimkou z uvedeného může být pouze postup u pacientů s již geneticky prokázanou dědičnou ataxií v rodině, kde lze při odpovídajícím klinickým obrazu indikovat cílené genetické vyšetření v prvním kroku.

V ČR se komplexní diagnostikou dědičných cerebelárních ataxií zabývá Centrum hereditárních ataxií FN v Motole. Pracoviště lze kontaktovat již po provedení základních vyšetření uvedených v 1. kroku (tabulka 1) v případě, že anamnéza i výsledky jsou suspektní pro hereditární etiologii (tj. přítomnost více nemocných v rodině nebo postupný vznik a chronický průběh a nález na MR mozku nesvědčící pro získanou etiologii). V opačném případě doporučujeme pokračovat vyšetřeními uvedenými v 2. kroku (tabulka 1). V případě cílené klinické suspekce na metabolickou či mitochondriální etiologii je vhodné přímo kontaktovat specializované ambulance metabolických center resp. ambulance pro mitochondriální onemocnění k naplánování racionálního postupu vyšetření pacienta.

V průběhu klinického vyšetřování nás u některých pacientů mohou nasměrovat specifické přidružené příznaky ke správné etiologii ataxie. Přehled vybraných signálních příznaků je uveden v tabulce 2.

### Kdy pomýšlet na dědičnou etiologii chronické progresivní ataxie

Na dědičnou příčinu pomýšlíme vždy při identifikaci více nemocných v rodině. V případě výskytu ve více generacích u obou pohlaví

je pravděpodobná **AD dědičnost**, při výskytu u více sourozenců zdravých rodičů pomýšlíme na **AR dědičnost** a při postižení u více mužů v rodině, ale **bez známého přenosu z otce na syna**, připadá u úvahy i **dědičnost X-vázaná**.

U mitochondriálních onemocnění s mutacemi v mitochondriální DNA lze rozpoznat tzv. **maternální dědičnost** – mutace a choroba se dědí vždy pouze od matky. Část mitochondriálních onemocnění je však vázána na jadernou DNA, nejčastěji s AR dědičností.

Velká část hereditárních ataxií má však **sporadický výskyt**, který může být způsoben novou (de novo) dominantní mutací či mezigenerační elongací repeatů nad kritickou mez (viz níže), dále je běžný u AR chorob, u kterých je asociace více případů v rodině běžná jen při větším množství sourozenců. Sporadický výskyt mohou mít i mitochondriální onemocnění. Sporadický výskyt může být i důsledkem nonpaternity či nekompletní znalosti genealogie. **Obecně při sporadickém výskytu platí, že čím vyšší je věk nástupu, tím méně je pravděpodobná dědičná etiologie** (Wood, 2012).

### Autosomálně dominantně dědičné spinocerebelární ataxie (AD SCA)

AD SCA jsou heterogenní skupinou dědičných ataxií s autosomálně dominantní dědičností a s celosvětovou prevalencí 1–5:100 000, v Evropě udávanou v průměru 3:100 000. Společným rysem AD SCA je progresivní neurodegenerace mozečku (Ruano et al., 2014). AD SCA typicky začínají v mladším dospělém

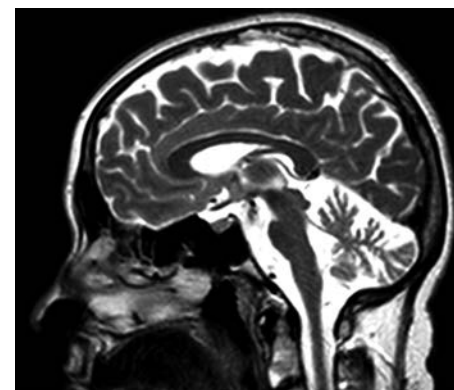
věku (3.–4. dekáda) mozečkovým syndromem s postupnou atrofizací mozečku na MRI. Často jsou asociovány s pyramidovým a extrapyramidovým syndromem a axonální motoricko-senzitivní polyneuropatií, obvykle lehčího stupně.

Typy SCA se známým asociovaným genem jsou číslovány arabskými číslicemi v chronologickém pořadí dle původního popisu lokusu, posledním typem je v tuto chvíli SCA48 (Gennis et al., 2018).

Všechny častější formy AD SCA patří mezi tzv. **repeatová onemocnění** – způsobená prodloužením úseku opakující se sekvence nukleotidů (tzv. repeatu) v příslušném genu, většinou v kódující sekvenci. Delší repeat bývá spojen s časnějším nástupem, rychlejší progresí a v důsledku toho s větší závažností onemocnění. Pacienti s hraničně patologickým počtem repeatů mohou mít manifestaci až v pozdním věku a progresi bývá pomalejší. Při přenosu na další generaci dochází často k dalšímu prodloužování již expandovaného repeatu, což má za následek snižování věku nástupu a prohlubování klinické závažnosti onemocnění (tzv. fenomén **anticipace**).

Nejčastějším typem v ČR je forma **SCA2**, která je charakterizována progresivní cerebelární ataxií, dysartrií, nystagmem a zpomalením očních sakád, u některých pacientů mohou být přítomné i parkinsonské příznaky. Věk nástupu je značně variabilní, v průměru je ve čtvrté dekádě. Nemocní nesou expanzi trinukleotidového repeatu (nukleotidy CAG) v kódující sekvenci genu pro ataxin 2 (*ATXN2*) na chromozomu 12q. V rodinách je běžná anticipace, zejména při přenosu od otce. Ve FN v Motole (FNM) bylo dosud molekulárně geneticky prokázáno 61 případů SCA2. Na obrázku 1 je patrná mozečková atrofie u pacientky s formou SCA2.

**Obr. 1.** Těžká mozečková atrofie u 48leté pacientky s SCA2, s rozvojem příznaků od 40 let věku, zatím s chůzí bez opory



**Tab. 2.** Specifické přidružené klinické příznaky a MRI nálezy, které nám mohou pomoci v upřesnění diagnostiky dědičných ataxií

	Klinické příznaky/známky
Katarakta	CTX
Porucha zraku při retinopatii/patologii očního nervu	SCA7, SCA34, FRDA
Oftalmoplegie, ptóza	SCA28, mitochondriální ataxie, lysosomální onemocnění
Zpomalení sakád očních pohybů	SCA2, SCA 3, NPC
Nedoslýchavost/hluchota	SCA31, SCA36, mitochondriální ataxie, ADCA DN
Narkolepsie	ADCA-DN, NPC
Kognitivní deficit	SCA2, SCA12, SCA17, mitochondriální ataxie, lysosomální onemocnění
Parkinsonský syndrom	SCA2, SCA3, SCA17
Chorea	SCA17, DRPLA, AOA2
Dystonie	SCA17, NPC – adultní forma, AOA2
Výrazný tremor	FXTAS, SCA12
Výrazný pyramidový syndrom	FRDA, skupina HSP
Epilepsie	DRPLA, mitochondriální ataxie
Periferní neuropatie	čistě senzitivní neuropatie (s normálním motorickým neurogramem) u FRDA, lehká (převážně axonální) polyneuropatie u většiny SCA, X-ALD/AMN, lysosomální onemocnění, Refsumova nemoc
Myoklonus	SCA14, DRPLA, lysosomální onemocnění
Pes cavus	FRDA
Průjmy	CTX
Hepato a/nebo splenomegalie	NPC (infantilní i adultní forma), některá jiná lysosomální onemocnění
Kožní projevy	ichtyoziformní ložiska – SCA34, podkožní xantomy – CTX
Pozdější věk nástupu ataxie nad 50 let	FXTAS, repeatové SCA s intermediálním počtem repeatů, vzácně i u lysosomálních onemocnění, v dif. dg. MSA-C
<b>MRI nálezy (cave: negativita diagnózu nevylučuje)</b>	
Výrazná atrofie mozečku	obecně u AD SCA
Atrofie mozkového kmene s ušetřením mozečku	FRDA
Hypersignál mozečkových pedunklů	FXTAS, MSA-C
Hypersignály v bílé i šedé hmotě mozečku	CTX
Hypersignály v bílé hmotě supratentoriálně	X-ALD
Atrofie krční míchy	AMN
Kombinace hyper a hypointenzit v pontu na T2	ARSACS

Vysvětlení zkratk je uvedeno v závěru článku.

**Tab. 3.** Přehled AD SCA se specifickými přidruženými příznaky, typy testované v rámci SCA panelu ve FN v Motole (Soong et al., 2018)

Typ	Gen	Další části klinické projevy doprovázející mozečkový syndrom
<b>SCA s expanzí repeatu:</b> (všechny formy kromě SCA8 a SCA12 mají expanzi v kódující sekvenci genu)		
SCA1	Ataxin 1	Pyramidové příznaky, periferní neuropatie
SCA2	Ataxin 2	Zpomalení očních sakád, kognitivní deficit, věk nástupu v průměru ve 4. dekádě
SCA3	Ataxin 3	Parkinsonský syndrom, ve světě častý typ AD SCA, v ČR velmi vzácný
SCA6	CACNA1A	Čistě mozečkový syndrom
SCA7	Ataxin 7	Retinopatie, časný věk nástupu
SCA8	ATXN8OS/ ATXN8	Často pozdní nástup a benigní průběh, velká klinická variabilita
SCA12	PPP2R2B	Třes, kognitivní deficit
SCA17	TBP	Chorea, kognitivní deficit
DRPLA	ATN1	Choreoatetóza, myoklonická epilepsie, demence, zpomalení sakád
<b>SCA způsobené bodovými mutacemi</b>		
SCA28	AFG3L2	Oftalmoparéza, ptóza

Vysvětlení zkratk je uvedeno v závěru článku.

Dalšími relativně častými formami AD SCA v ČR jsou **SCA1** (ve FNM prokázáno 14 případů) a huntingtonská fenokopie **SCA17** (ve FNM prokázáno 15 případů) (Musova et al., 2013). Celosvětově nejčastější forma SCA3 je v ČR velmi vzácná (Bauer et al., 2005).

Menší část vzácných AD SCA je způsobena bodovými mutacemi v dalších asociovaných genech, kterých je t. č. známo více než 30. Tyto

choroby nevykazují fenomén anticipace a mají často lehčí fenotyp. Jedinou ve FNM rutinně vyšetřovanou formou z této skupiny je SCA28 (gen AFG3L2).

Jako dominantně dědičná AD SCA se manifestuje i velmi vzácné závažné dědičné prionové onemocnění **Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrom (GSS)** a mitochondriální onemocnění **autosomálně dominantní ce-**

**rebelární ataxie s hluchotou a narkolepsií (ADCA-DN)**, obojí již ve FN v Motole diagnostikované.

**AD SCA postihují většinou izolovaně nervový systém (CNS i PNS). I přes některé charakteristické rysy je klinické odlišení jednotlivých subtypů SCA obtížné a z tohoto důvodu se v praxi vždy vyšetřuje celý panel SCA.**

V tabulce 3 jsou uvedeny AD SCA testované v rámci SCA panelu ve FNM.

## Autosomálně recesivně dědičné cerebelární ataxie (SCAR)

SCAR jsou rozsáhlou heterogenní skupinou onemocnění s celkovou odhadovanou prevalencí 3–6 : 100 000 (Synofzik et al., 2018). Je známo již přes 100 genů asociovaných s jejich fenotypem. Obecným rysem SCAR je **nižší věk nástupu** onemocnění – v dětském či mladém dospělém věku. Na rozdíl od AD SCA klinická manifestace SCAR většinou kombinuje postižení centrálního i periferního nervového systému a dalších orgánů – jde o **multisystémová onemocnění**.

**Tab. 4.** Autosomálně recesivní dědičné ataxie – AR formy; léčitelné příčiny jsou zvýrazněny šedivou barvou (Fogel et al., 2007; Synofzik et al., 2018; Meszárosová et al., 2016)

Onemocnění	Gen, prevalence, funkce proteinu	Klinická manifestace: ataxie + přidružené projevy	Charakteristický laboratorní nález	Léčba
Friedreichova ataxie (FRDA)	FXN (frataxin) 1 : 30 000	Pes cavus, výrazný pyramidový syndrom v kombinaci s neuropatií <b>MRI:</b> atrofie kmene s relativním ušetřením mozečku, event. atrofie v pozdním stadiu	–	
<b>FRDA-like onemocnění BEZ ATROFIE mozečku</b>				
Ataxie s izolovaným deficitem vitamínu E (AVED)	TTPA (alfa-tokoferol transportní protein) 1 : 300 000–1 000 000	Připomíná FRDA klinicky i věkem nástupu ! Není přidružena kardiomyopatie a diabetes mellitus	↓ vitamin E v séru	<b>Vitamin E</b>
Abetalipoproteinémie	MTP (mikrosomální přenašeč TG) Mechaismus: porucha lipidového metabolismu z defektu přenosu lipidů na apo B	Připomíná FRDA + steatorrhea, atypická retinitis pigmentosa, anémie (akantocytóza)	↓ vitamin E, ↓ celkový cholesterol, VLDL a LDL v séru absence beta lipoproteinů a chylomikronů akantocytóza	<b>Vitamin E</b> , (+ další lipofilní vitamíny)
Refsumova choroba – adultní forma	PHYH; PEX7 (phytanoyl-CoA hydroxyláza; peroxisomální PTS2 receptor)	Ataxie + trias: retinitis pigmentosa, neuropatie, ichtyóza	↑ kyselina fytanová v séru	<b>Dietní restrikce kyseliny fytanové</b>
<b>FRDA-like onemocnění S ATROFIÍ mozečku a dalšími nálezy na MRI</b>				
Tay-Sachsova choroba – adultní forma (GM2 gangliosidóza)	HEXA (hexosaminidáza A)	Ataxie + areflexie, proximální svalová slabost a atrofie, neuropsychiatrické příznaky <b>MRI:</b> atrofie mozečku	↓ β-hexosaminidáza A v séru, plazmě, leukocytech	
Cerebrotendinózní xantomatóza (CTX)	CYP27A1 (sterol 27-hydroxyláza)	Kognitivní dysfunkce, spasticita, chronický průjem, katarakta, xantomy (u 30 % nevyjádřeny!), ataxie přítomna, ale nedominuje <b>MRI:</b> T2 hyperintenzity v mozečku a periventrikulární supratentoriálně, event. v dalších částech mozku	↑ cholesterol a žlučové kyseliny v plazmě	<b>Chenodeoxycholová kyselina</b>
POLG-asociovaná ataxie (POLG-A)	POLG (mitochondriální DNA polymeráza gamma) ~ 2–5 % SCAR	Trias: mozečková a zadněprovazcová ataxie, progresivní zevní oftalmoplegie, senzitivní axonální neuropatie <b>MRI:</b> hyperintenzity mozečku a thalamu	Známky dysfunkce / selhání jater: (↑ JT, ↓ albumin, ↓ cholesterol)	
<b>AR ataxie s nástupem v dětství a ATROFIÍ mozečku</b>				
Ataxie telangiektázie (AT, Louis-Barová nemoc)	ATM (ATM serine/threonine kináza) 1 : 40 000–100 000 ~ 3–5 % SCAR Mechanismus: defekt reparační zlomy DNA	Multisystémové onemocnění: ataxie, imunodeficiencie, hyperradiosenzitivita, dědičná predispozice ke vzniku nádorů <b>Klasická forma:</b> nástup < 5 let; růstová retardace, hypotonie, telangiektázie, choreoatetóza, dystonie, okulomotorická apraxie, imobilita < 10 let <b>Vzácné formy: Adolescentní/Adultní AT-dystonie</b>	↑ AFP v séru ↑ získaných chromozomálních zlomů (chrom. instabilita)	<b>Prevence nádorů: ochrana před ionizujícím zářením</b>
Ataxie s okulomotorickou apraxií typu 2 (AOA2)	SETX (senataxin) ~ 3 % SCAR	Okulomotorická apraxie, axonální senzomotorická neuropatie, dystonie, chorea <b>Nástup:</b> variabilní (3–30 let) <b>MRI:</b> atrofie mozečku	↑ AFP v séru ↑ celkový cholesterol v séru	
Ataxie s okulomotorickou apraxií typu 1 (AOA1)	APTX (aprataxin) ~ 2–5 % SCAR	Ataxie, neuropatie, okulomotorická apraxie, mírný kognitivní deficit, ± chorea, dystonie <b>Nástup:</b> dětství < 10 let <b>MRI:</b> atrofie mozečku	↓ albumin v séru ↑ celkový cholesterol v séru	
AR spastická ataxie Charlevoix Saguenay (ARSACS)	SACS (sacsin) ~ 5 % SCAR	Variabilní fenotyp: ataxie a spasticita, periferní neuropatie <b>Nástup:</b> dětství i dospělost (1–30 let) <b>MRI</b> specifický obraz: T2-hypointenzní pruhy v centrální části pontu a hyperintenzity v laterální části pontu, rozšířený střední mozečkový pedunkl	–	
<b>Spastické ataxie s nástupem v dospělosti</b>				
SPG7	SPG7 (paraplegin) ~ 5 % SCAR	Spastická paraparéza / spastická ataxie, atrofie optiku <b>Nástup:</b> průměr 4. dekáda, variabilní <b>MRI:</b> ± mírná atrofie mozečku	–	
SYNE1 ataxie	SYNE1 (Nesprin-1) ~ 5 % SCAR	Ataxie + spastická paraparéza, ± ALS-like fenotyp <b>Nástup:</b> dospívání až časná dospělost <b>MRI:</b> atrofie mozečku a ± horních mozečkových pedunklů	–	
<b>Některá další AR metabolická onemocnění, jejichž součástí může být ataxie (Honzík et al., 2016)</b>				
Niemann-Pickova choroba typu C – adultní forma	NPC1, NPC2 1 : 100 000	Adultní forma: kognitivní a psychiatrické projevy, ataxie, dystonie, paréza vertikálního pohledu, kataplexie	↑ lysosfingomyelin-509 v plazmě	<b>Miglustat</b>
Wilsonova choroba	ATP7B 1 : 30 000	Dysartrie, dystonie, tremor, parkinsonský syndrom, ataxie přítomna, ale nedominuje	↓ ceruloplasmin v séru ↑ odpady Cu v moči	<b>Penicilamin</b>

Vysvětlení zkratk je uvedeno v závěru článku.



**Friedreichova ataxie (FRDA)** je nejčastější AR dědičnou ataxií (až 50 % diagnostikovaných SCAR) a současně **celkově nejčastějším typem dědičné ataxie** v kavkazské populaci. FRDA je způsobena expanzí trinukleotidového repeatu (nukleotidy GAA) v prvním intronu obou alel genu pro mitochondriální frataxin (*FXN*) na chromozomu 9q, vzácně lze detekovat expanzi na jedné alele a bodovou mutaci na druhé alele genu *FXN*. Podstatou onemocnění je mitochondriální dysfunkce (Synofzik et al., 2018).

Prevalence v Evropě je odhadována na 2–4 : 100 000 (1 : 30 000) (Todd et al., 2019; Synofzik et al., 2018). Frekvence zdravých přenašečů v populaci je 1 : 60–1 : 100. V ČR je onemocnění pravděpodobně stále poddiagnostikováno. (Ve FNM bylo dosud stanoveno na DNA úrovni u 54 pacientů.) FRDA začíná typicky ve druhé dekádě (průměr 10–15 let), existují ale i pozdní formy s nástupem nad 60 let (late onset FRDA, LOFA). Prvním příznakem bývá instabilita chůze, hypo až areflexie na dolních končetinách s pozitivním příznakem Babinského, již iniciálně může být patrná deformita nohy typu pes cavus a skolióza. Postupně se přidávají další příznaky v důsledku poškození zadních míšních provazců (zhoršení stability po zavření očí), mozečku (dysartrie, mozečková chůze, abnormita očních pohybů), senzitivní neuropatie. Na MRI je atrofie mozečku minimální, bývá patrná až v pozdějších stádiích nemoci. Z dalších systémových projevů je častá hypertrofická kardiomyopatie a diabetes mellitus. Pro slabost dolních končetin se nemocní do 10–15 let od nástupu obtíží stávají závislými na invalidním vozíku, věk dožití se pohybuje mezi 40–50 lety, záleží na věku nástupu prvních příznaků.

## Další AR dědičné ataxie

Dalšími vzácnějšími typy SCAR se zastoupením 2–5 % jsou: SPG7, ataxie asociovaná s deficitem SYNE1 (SYNE1 ataxie), autosomálně recesivní spastická ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS), ataxie s okulomotorickou apraxií typu 2 (AOA2), ataxie s okulomotorickou apraxií typu 1 (AOA1), ataxie telangiektázie (AT, Louis-Barové nemoc) a ataxie s izolovaným deficitem vitamínu E (AVED). Tato onemocnění jsou způsobena bodovými mutacemi v příslušném genu v homozygotním či složeném heterozygotním stavu (Anheim et al., 2010; Synofzik et al., 2018).

**S dostupností metod sekvenování nové generace (NGS) přibývají znalosti o značném**

**klinickém a genetickém překryvu mezi dědičnými spinocerebelárními ataxiemi a hereditárními spastickými paraparézami (HSP).** Některými autory je dokonce navrhováno sloučení klasifikace obou těchto skupin do jedné. Příkladem genů asociovaných s ataxia-HSP spektrem je *SPG7* (AR dědičnost), *SYNE1* (SCAR8, AR dědičnost), *GBA2* (SPG46, AR dědičnost) (Synofzik et al., 2017).

Některí autoři vyčleňují jako relativně samostatnou skupinu tzv. **metabolické ataxie** – tj. ataxie, které jsou součástí komplexního fenotypu dědičných metabolických poruch (DMP). Jde o multisystémové choroby typicky s AR dědičností dosud diagnostikované převážně na základě nedostatečné enzymatické aktivity či hromadění/chybění určitých metabolitů, i když i zde se v současné době dostává do popředí diagnostika genetická. Ataxie je častou součástí DMP, což je dáno extrémní energetickou náročností a citlivostí mozečku na poškození. Přenašeči DMP jsou obvykle zcela zdraví, jelikož jedna funkční alela genu stačí k zajištění dostatečné enzymové aktivity a udržení příslušné metabolické dráhy.

Mezi metabolické ataxie dospělého věku patří již výše uvedená AVED, dále ataxie u Wilsonovy choroby, cerebrotendinózní xantomatóza (CTX; gen *CYP27A1*), Refsumova choroba či adultní formy lysosomálních stádivých chorob: Tay-Sachsovy choroby (GM2 gangliosidóza), Niemann-Pickovy nemoci typu C, Krabbeho nemoci či metachromatické leukodystrofie. Signifikantní ataxie může být přítomna i u dalších **hereditárních leukodystrofií**, na které většinou pomýšlíme při výrazné patologii bílé hmoty na MRI mozku. Některé z leukodystrofií mají jiný typ dědičnosti, než AR: adultní forma Alexandrovovy choroby – AD dědičnost, X-vázaná leukodystrofie (X-ALD) – X-vázaná dědičnost (Ismail et al., 2018; Rimoín et al., 2013; Synofzik et al., 2018). Přehled AR forem je uvedený v tabulce 4.

Jiným pohledem na dědičné ataxie může být vyčlenění skupiny chorob, které spojuje dysfunkce mitochondrií – tzv. **mitochondriální ataxie**. Kromě ataxie jsou častými příznaky poškození CNS i porucha zraku, hluchota, mentální retardace a epilepsie. Porucha nervového systému může být typicky kombinována s projevy poškození dalších energeticky nejnáročnějších orgánových systémů – zejména srdce a svalů (Ismail et al., 2018). Patofyziologicky patří mezi mitochondriální onemocnění i FRDA.

Mitochondriální onemocnění mohou být způsobena patogenními mutacemi v mitochondriální DNA (mtDNA), ale také mutacemi v jaderných genech zajišťujících funkci mitochondrií a replikaci mtDNA (Vernon et al., 2018).

Onemocnění způsobená **mutacemi v mtDNA** s klinicky manifestní ataxií jsou například: **MERRF** (myoklonická epilepsie s „ragged red“ vlákny), **NARP** (neuropatie, ataxie, retinitis pigmentosa) a **Kearnsův-Sayreův syndrom** (Todd et al., 2019; Bird et al., 2018).

Mezi častější mitochondriální ataxie způsobené mutacemi v **jaderné DNA** s AR dědičností patří ataxie asociovaná s genem *POLG* (kódující mitochondriální DNA polymerázu gama). Patogenní varianty v *POLG* jsou podkladem široké škály fenotypů, včetně spektra ataxie-neuropatie, které obsáhne dříve odděleně definované ataxie MIRAS (mitochondriální recesivní ataktický syndrom) a SANDO (senzitivní ataxie, neuropatie, dysartrie a oftalmoplegie) (Cohen et al., 2018).

V tabulce 4 jsou uvedeny některé AR formy dědičných ataxií s typickými či signálními klinickými projevy – dle nálezu na MRI, klinické podobnosti s FRDA a věku nástupu onemocnění. Léčitelné příčiny jsou zvýrazněny šedivou barvou.

## Léčbou ovlivnitelné dědičné ataxie

**U vybraných dědičných metabolických ataxií je k dispozici účinná terapie**, jejíž přínos je největší při včasné zahájení. Proto je potřeba na potenciálně léčitelné příčiny cíleně myslet. V tabulce 4 jsou tyto formy zvýrazněny šedým pozadím (Ramirez-Zamora et al., 2015).

Pacienti s ataxií telangiektázií (Louis-Barové nemoci), ale i zdraví heterozygoti pro mutace v *ATM* genu, jsou hypersenzitivní k ionizačnímu záření, a proto je u nich zásadní celoživotní ochrana před ionizujícím zářením (zejména veškerá rtg vyšetření) jako **prevence rozvoje malignit**.

## X-vázané ataxie

Nejčastější ataxií vázanou na X chromozom je **syndrom tremoru / ataxie asociovaného s fragilním X chromozomem (FXTAS)**. Je to specifický fenotyp ze spektra syndromu fragilního X chromozomu, vyskytující se při prodloužení trinukleotidového repeatu CGG v 1. intronu genu *FMR1* v pásmu tzv. premutace (rozpětí repeatů: ≤ 45 repeatů = norma, **55–200 repeatů = premutace**, ≥ 200 repeatů = plná mutace způsobující syndrom fragilního X chromozomu, který je

druhou nejčastější genetickou příčinou mentální retardace v populaci). Prvním příznakem FXTAS bývá intenzívní tremor po 50. roce věku, následuje rozvoj cerebelární ataxie a dále se může přidružit kognitivní deficit, periferní neuropatie a parkinsonský syndrom. Penetrance premutace (tj. pravděpodobnost manifestace onemocnění) FXTAS je ovlivněna pohlavím: u žen se udává zhruba 10%, navíc s mírnějším klinickým průběhem, u mužů výrazně narůstá s věkem, celkově je udávána kolem 50% (Saul et al., 2012). Záchytnost FXTAS u mužů s pozdním nástupem ataxie je odhadována na 2–4% (Brussino et al., 2005).

Ataxie může být také součástí klinického spektra u **X-vázané adrenoleukodystrofie (X-ALD)**, což je metabolické peroxizomální onemocnění způsobené patogenními variantami v genu *ABCD1*. X-ALD se typicky projevuje u mužů (hemizygotů), nicméně i heterozygotní ženy (přenašečky) mohou být symptomatické. Cerebrální forma X-ALD se manifestuje nejčastěji v dětském věku, zatímco **adrenomyeloneuropatie (AMN)** v dospívání nebo dospělosti.

## Závěr

I přes současné pokroky v genetice zůstává diagnostika dědičných cerebelárních ataxií obtížná a velká část případů je zatím diagnosticky neuzavřena. O to důležitější je včas myslet na potenciálně léčitelné příčiny. Aplikace nových genetických metod – sekvenování nové generace (NGS) – umožňuje objasnění i dlouho nevyřešených případů a identifikaci velmi vzácných forem. Výhledově patrně z větší části nahradí i diagnostiku na metabolické úrovni. Technologie NGS však není schopna spolehlivě zachytit formy s expanzí repeatů.

Komplexní diagnostikou dědičných ataxií se zabývá multidisciplinární Centrum hereditárních ataxií ve FN v Motole, které je zapojeno do evropské sítě center pro vzácná neurologická onemocnění (European Reference Network – Rare Neurological Diseases; ERN-RND). Kontakt na Centrum hereditárních ataxií FN v Motole: ataxie@fnmotol.cz.

## Vzhledem k většímu výskytu zkratkami uvádíme jejich seznam (pozn.: názvy genů uvedeny kurzívou)

*ABCD1* – ATP-vázající kazetový transportérový protein, podrodina D člen 1 (ATP-binding cassette transporter subfamily D member 1)  
*AD* – autosomálně dominantní dědičnost  
*ADCA DN* – autosomálně dominantní cerebelární ataxie s hluchotou a narkolepsií  
*AFG3L2* – AFG3 like podjednotka mitochondriální proteázy (AFG3 like matrix AAA peptidase subunit 2)  
*AFP* – alfa fetoprotein  
*AMK* – aminokyseliny  
*AMN* – adrenomyeloneuropatie  
*AOA1* – ataxie s okulomotorickou apraxií typu 1  
*AOA2* – ataxie s okulomotorickou apraxií typu 2  
*APTX* – aprataxin  
*AR* – autosomálně recesivní dědičnost  
*ARSACS* – AR spastická ataxie Charlevoix Saguenay  
*AT* – ataxie telangiektázie (Louis-Barové nemoc)  
*ATM* – ATM serin/threonin kináza (ATM serine/threonine kinase; ataxia telangiectasia mutated gene)  
*ATN1* – atrophin 1  
*ATXN8OS* – ATXN8 opposite strand lncRNA  
*AVED* – ataxie s izolovaným deficitem vitamínu E  
*CACNA1A* – alfa1A podjednotka napětově řízených neuronálních Ca<sup>2+</sup> kanálů P/Q typu (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A)  
*CK* – kreatinkináza  
*CNS* – centrální nervový systém  
*CTX* – cerebrotendinózní xantomatóza  
*Cu* – měď  
*CYP27A1* – sterol 27-hydroxyláza (cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1)  
*DRPLA* – dentato-rubro-pallido-luysianská atrofie  
*EMG* – elektromyografie  
*FMR1* – fragile X mental retardation 1  
*FNM* – Fakultní nemocnice v Motole  
*FRDA* – Friedreichova ataxie  
*FXN* – frataxin  
*FXTAS* – syndrom tremoru / ataxie asociovaného s fragilním X chromozomem (Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome)  
*GALC* – galaktosylceramidáza

*GBA2* – beta-glukosidáza 2 (glucosylceramidase beta 2)  
*GFAP* – gliální fibrilární acidický protein (glial fibrillary acidic protein)  
*GSS* – Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom  
*HEXA* – hexosaminidáza A (hexosaminidase A)  
*HSP* – hereditární spastická paraparéza  
*JT* – jaterní testy  
*KO* – krevní obraz  
*MRI* – magnetická rezonance  
*MSA-C* – multisystémová atrofie, podtyp s postižením mozečku  
*MTP* – mikrosomální přenašeč triglyceridů  
*NGS* – sekvenování nové generace  
*NPC* – Niemann-Pickova choroba typu C  
*NPC1* – Niemann-Pick C1 Protein (NPC intracelulární cholesterol transporter 1)  
*NPC2* – Niemann-Pick C2 Protein (NPC intracelulární cholesterol transporter 2)  
*OA* – osobní anamnéza  
*PEX7* – PTS2 receptor (peroxisomal biogenesis factor 7)  
*PHYH* – phytanoyl-CoA hydroxyláza (phytanoyl-CoA 2-hydroxylase)  
*PNS* – periferní nervový systém  
*POLG* – mitochondriální DNA polymeráza gamma  
*PPP2R2B* – protein phosphatase 2 regulatory subunit Bbeta  
*RA* – rodinná anamnéza  
*SACS* – saccin  
*SCA* – spinocerebelární ataxie  
*SPG7* – paraplegin (spastic paraplegia 7 protein)  
*SSEP* – somatosenzorické evokované potenciály  
*SYNE1* – Nesprin-1 (spectrin repeat containing nuclear envelope protein 1)  
*TBP* – TATA-box binding protein  
*TG* – triglyceridy  
*ŽŽ* – štítná žláza  
*TTPA* – alfa-tokoferol transportní protein  
*VEP* – zrakové evokované potenciály  
*VLCFA* – mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem  
*X-ALD* – X-vázaná adrenoleukodystrofie

## LITERATURA

1. Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G, Ginglinger E, Boulay C, Courtois S, Drouot N, Fritsch M, De-launoy JP, Stoppa-Lyonnet D, Tranchant C, Koenig M. 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.

2. Bauer PO, Zumrova A, Matoska V, Marikova T, Krilova S, Boday A, Singh B, Goetz P. Absence of spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease within ataxic patients in the Czech population. *Eur J Neurol*. 2005; 12(11): 851–857.  
 3. Bird TD. Hereditary Ataxia Overview. 1998 Oct 28 [updated 2018 Sep 27]. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019.

4. Brussino A, Gellera C, Saluto A, Mariotti C, Arduino C, Castellotti B, Camerlingo M, de Angelis V, Orsi L, Tosca P, Migone N, Taroni F, Brusco A. FMR1 gene premutation is a frequent genetic cause of late-onset sporadic cerebellar ataxia. *Neurology* 2005; 64(1): 145–147.  
 5. Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related Disorders. 2010 Mar 16 [updated 2018 Mar 1]. *GeneReviews*®.

Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019.

6. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol*. 2007; 6(3): 245–257.

7. Genis D, Ortega-Cubero S, San Nicolás H, Corral J, Gardenyes J, de Jorge L, López E, Campos B, Lorenzo E, Tonda R, Beltran S, Negre M, Obón M, Beltran B, Fàbregas L, Alemany B, Márquez F, Ramió-Torrentà L, Gich J, Volpini V, Pastor P. Heterozygous STUB1 mutation causes familial ataxia with cognitive affective syndrome (SCA48). *Neurology*. 2018; 91(21): e1988–e1998.

8. Honzík T, Zeman J, a kol. Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách. *Mladá fronta* 2016.

9. Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claaßen J, Feil K, Kalla R, Miyai I, Nachbauer W, Schöls L, Strupp M, Synofzik M, Teufel J, Timmann D. Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum* 2014; 13(2): 248–268.

10. Ismail FY, Mitoma H, Fatemi A. Metabolic ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018; 155: 117–127.

11. Mariotti C, Schuele-Freyer R, Ayme S, Bertini E, Claeys K, Dotti MT, Durr A, Federico A, Gámez J, Giunti P, Gómez-Andrés D, Hadziev K, Hellenbroich Y, Jeřábek J, Klempíř J, Kloc-

gether T, Klopstock T, Kovacs N, Krägeloh-Mann I, Kremer B, Macaya A, Melegh B, Molnar MJ, Moroni I, Münchau A, Muñoz E, Nanetti L, Nascimento A, O'Callaghan M, Osredkar D, Pandolfo M, Pera J, Peterlin B, Salvadó M, Schöls L, Sival D, Synofzik M, Taroni F, Tunc S, van de Warrenburg B, van Gaalen J, Vyhálek M, Willemsen M, Zanni G, Zima J, Zumrová A, Linton LR, Kearney M, van Doorne C. Diagnostic flowchart for adult ataxias, ERN-RND 2019, [http://www.ern-rnd.eu/wp-content/uploads/2019/02/ERN-RND-Diagnostic-FlowchartAtaxia\\_FINAL-2.pdf](http://www.ern-rnd.eu/wp-content/uploads/2019/02/ERN-RND-Diagnostic-FlowchartAtaxia_FINAL-2.pdf)

12. Mészárosová AU, Mazanec R, Seeman P. Hereditární spastické paraparézy: klinické a genetické aspekty. *Neurol. praxi* 2016; 17(6): 373–376.

13. Musova Z, Sedlacek Z, Mazanec R, Klempíř J, Roth J, Plevova P, Vyhálek M, Kopeckova M, Apltova L, Krepelova A, Zumrova A. Spinocerebellar ataxias type 8, 12, and 17 and dentatorubro-pallidoluysian atrophy in Czech ataxic patients. *Cerebellum* 2013; 12(2): 155–161.

14. Ramirez-Zamora A, Zeigler W, Desai N, Biller J. Treatable causes of cerebellar ataxia. *Mov Disord*. 2015; 30(5): 614–6123.

15. Rimoin D, Pyeritz R, Korf B. Emery-Rimoin's Principles and

Practice of Medical Genetics, 6<sup>th</sup> Edition, Elsevier Ltd., 2013.

16. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42(3): 174–183.

17. Saul RA, Tarleton JC. FMR1-Related Disorders. 1998 Jun 16 [updated 2012 Apr 26]. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019.

18. Soong BW, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018; 155: 143–174.

19. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018; 155: 73–89.

20. Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017; 32(3): 332–345.

21. Todd PK, Shakkottai VG. Overview of cerebellar ataxia in adults, UpToDate Inc., 2019.

22. Vernon HJ, Bindoff LA. Mitochondrial ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018; 155: 129–141.

23. Wood NW. Neurogenetics: a guide for clinicians. Cambridge University Press, 2012.