МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

УМБАЛ “АЛЕКСАНДРОВСКА”, КЛИНИКА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ

Ръководител Катедра: проф. д-р Юлия Петрова, дмн

Научна специалност

030119 Неврология

Доц. д-р Теодора Кънчева Чамова, дм

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ ЦЕРЕБЕЛАРНИ ДЕГЕНЕРАЦИИ В БЪЛГАРИЯ

Дисертация

за присъждане на научната степен “Доктор на науките”

София, 2022 година

Използвани съкращения

АК- Аминокиселини

АТФ- Аденозин трифосфат

ГТКП- Генерализирани тонично-клонични пристъпи

ДНК- Дезоксирибонуклеинови киселини

ДЦП- Детска церебрална парализа

ЕМГ – Електромиография

ЕНГ- Електроневрография

ЕРГ- Електроретинография

ЗЕП- Зрителни евокирани потенциали

КТ- Компютърна томография

ЛАС- Латерална амиотрофична склероза

МЕП- Моторни евокирани потенциали

МС- Множествена склероза

МРТ- Магнитнорезонансна томография

МСА- Мултисистемна атрофия

М.с.СЕП- Мозъчностволови слухови евокирани потенциали

НМА- Наследствените малкомозъчни атаксии

НПР- Невро-психично развитие

нкРНК- Некодиращи Рибонуклеинови киселини

ПЕТ- Позитронно-емисионна томография

РНК- Рибонуклеинови киселини

СР- Сухожилни рефлекси

ССЕП- Соматосензорни евокирани потенциали

СЦА- Спиноцеребеларна атаксия

ОСТ- Оптично-кохерентна томография

СТХ- Церебротендинозна ксантоматоза

ТЗБС- Тазобедрена става

тРНК- Транспортни рибонуклеинови киселини

ФИ- Фракция на изтласкване

AFP- алфа фетопротеин

DOPA- dopamine

DRPLA- Дентато-рубро-палидолуизиална атрофия

HDL- High density lipoproteins

MJD- Machado Joseph disease

NPA- Болест на Niemann Pick A

NPB- Болест на Niemann Pick B

NPC- Болест на Niemann Pick C

NGS- Next generation seqencing

WES- Whole exome sequencing

WGS- Whole genome sequencing

Съдържание

Въведение.....6
1. Литературен обзор.....6
1.1.Епидемиология.....7
1.2.Патофизиология на малкомозъчното засягане.....7
1.3.Форми на наследствени малкомозъчни атаксии.....9
1.3.1. Автозомно-доминантни спиноцеребеларни атаксии.....9
1.3.2. Автозомно-рецесивни наследствени церебеларни атаксии.....34
1.3.3. Х-свързани церебеларни атаксии.....75
1.3.4. Митохондриални церебеларни атаксии.....75
1.4. Диагноза на церебеларните атаксии.....76
1.5. Диференциална диагноза на наследствените малкомозъчни атаксии.....79
1.6. Лечение на НМА.....81
1.7. Изводи от литературния обзор.....82
2. Цел и задачи.....83
2.1. Цели.....83
2.2. Задачи.....83
3. Клиничен контингент и методи.....84
3.1. Клиничен контингент.....84
3.2. Клинично фенотипизиране.....84
3.3. Генетични изследвания.....86
3.4. Статистически анализ.....92
4. Резултати.....92
4.1. Автозомно-доминантни атаксии.....92
4.1.1. СЦА 1.....92
4.1.2. СЦА 2.....96
4.1.3. СЦА 6.....101
4.1.4. СЦА 7.....104
4.1.5. СЦА 14.....105
4.2. Автозомно-рецесивни атаксии.....110
4.2.1. Болест на Friedreich.....111
4.2.2. Атаксия-телангиектазия.....118
4.2.3. Атаксия окуломоторна апраксия.....129

4.2.4. Церебротендинозна ксантоматоза.....133
4.2.5. Атаксия с дефицит на витамин Е.....136
4.2.6. Desequilibrium syndrome-церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1).....138
4.2.7. ARCA 1.....144
4.3.8. Спастична атаксия на Charlevoix–Saguenay (ARSACS).....146
4.2.9. ARCA3.....161
4.2.10. SCAR13.....168
4.2.11. Болест на Niemann Pick B……..178
4.2.12. Болест на Niemann Pick C.....182
4.2.13. Тремор-атаксия с централна хипомиелинизация (Хипомиелинизираща левкодистрофия 7- HLD7).....195
4.2.14. Синдром на Boucher-Neuhäuser.....204
5. Изводи.....209
6. Приноси.....211
7. Литература.....212
8. Приложения.....258
9. Публикации, свързани с дисертационния труд.....262
10. Научни съобщания, свързани с дисертационния труд.....264

ВЪВЕДЕНИЕ

Наследствените церебеларни дегенерации представляват голяма група хетерогенни в клинично и генетично отношение заболявания (Manto M и съавт. 2020). При някои форми е налице изолиран панцеребеларен синдром, докато при други се добавят и екстрацеребеларни прояви, като пигментна дегенерация на ретината, екстрапирамидни двигателни нарушения, пирамидни прояви, корово засягане (епилептични пристъпи, когнитивни и поведенчески нарушения), периферна невропатия и засягане на други органи и системи.

През последните 20 г. с бързото развитие на генетиката и обогатяването на молекулярно-генетичните методи на диагностика значително се разшири и познанието за наследствените малкомозъчни атаксии (НМА), за обусляващите ги генни дефекти и подлежащите патогенетични механизми, които биха били и основа за бъдещи терапевтични стратегии.

От клинична гледна точка се въведоха нови класификации. Предвид припокриващите се фенотипи на НМА, обусловени от мутации в различни гени и широкият фенотипен спектър, дължащ се на дефекти в един и същи ген, се оказва, че клиничните и параклиничните изследвания не са достатъчни за изясняване на диагнозата.

Основна цел на настоящото изследване е да се проучи кои НМА се срещат в България, както и да се определят генотип-фенотипните корелации при тези форми. Актуалността на изследването е обусловена от липсата на съвременни проучвания за епидемиологията и генотип-фенотипните корелации на НМА в България, съобразени с напредъка на молекулярно-генетичната диагностика.

1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Наследствените церебеларни дегенерации се класифицират на четири групи въз основа на начина си на унаследяване:

- Автозомно- доминантни атаксии и епизодични атаксии
- Автозомно-рецесивни атаксии
- Х-свързани атаксии
- Митохондриални атаксии

1.1. Епидемиология

Общата заболяемост от церебеларни дегенерации е около 1-5/100 000 (Bird TD и съавт. 2017; Ruano L. и съавт. 2014).

Болестността от АД СЦА е около 1/35 000 (van de Warrenburg BP и съавт. 2002; Niewiadomska-Cimicka A и съавт. 2019). СЦА тип 3 (Machado-Joseph) е най- честата АД форма, следвана от СЦА тип 2 и СЦА тип 6 (Ruano L. и съавт. 2014). Някои от формите, обаче се срещат с по-голяма честота в определени популации- СЦА тип 3- в Португалия и Бразилия (Jardim LB и съавт. 2001), СЦА 2 е най-честата в Испания (Infante J и съавт. 2005), Италия (Magariello A и съавт. 2010), Норвегия (Erichsen AK и съавт. 2009), Куба и Сингапур (Jardim LB и съавт. 2001). СЦА тип 6 е втората по честота в Холандия и Япония (Ruano L. и съавт. 2014), а СЦА тип 7- в Мексико и СЦА тип 10 сред американски индианци (Velázquez-Pérez L. и съавт. 2020). Дентато-рубро-палидолуизиалната атрофия е типична за Азия, но и за Португалия (Zhao Y и съавт. 2002). Въпреки напредъка на молекулярно-генетичните изследвания в последните десетилетия между 20 и 33% от семействата с атаксия с АД тип на унаследяване остават без точна генетична диагноза (Ruano L. и съавт. 2014).

Заболяемостта от АР церебеларни дегенерации е около 1-7.2/100 000, като най-честа е болестта на Friedreich, следвана от атаксия-окуломоторна апраксия 1 (AOA1) и атаксия-телангиектазия (АТ), (Ruano L. и съавт. 2014). В Норвегия по изключение АТ е най-честата форма с болестност 18% (Infante J и съавт. 2005), а AOA1 е втора по честота в Португалия (Coutinho P, и съавт. 2013) и Алзас, Франция. При този тип на унаследяване между 37 и 60% от пациентите са без генетична верификация (Ruano L. и съавт. 2014).

1.2.Патофизиология на малкомозъчното засягане

Церебело-церебрални мрежи

Съвременните изследвания за връзките cerebellum- базални ганглии- thalamus-мозъчна кора дават възможност да се изяснат функциите на малкия мозък и неговите аферентни и еферентни връзки (Downs AM и съавт. 2019).

В началото се е считало, че малкият мозък участва предимно в моторния контрол, вследствие на аферентните връзки с множество неокортикални зони и еферентни връзки с първичния моторен кортекс. Съществуват множество връзки между

малкия мозък и кората на голямомозъчните хемисфери: от дорзалната част на nucl. dentatus към моторната и премоторната кора и от вентралната част към префронталния, пареталния и темпоралния кортекс. По този начин cerebellum участва и в когнитивните и поведенчески процеси (Stoodley CJ и съавт. 2018).

В настоящия момент клинично панцеребеларният синдром се разделя на церебеларен моторен синдром, вестибулоцеребеларен синдром и церебеларен когнитивно-афективен синдром на базата на анатомични и невроизобразяващи функционални изследвания (Manto M и съавт. 2020).

Сензорният и моторният хомункулуси в областта на париеталния и фронталния дял и лобул VIII са свързани с церебеларния моторен синдром. Задният малкомозъчен дял и хемисферните лобули VI и VII са реципрочно свързани с мозъчните асоциативни и паралимбични зони. На лобул VII се пада 48% от церебеларния кортекс при хората (Caligiore D и съавт. 2017).

Днес се счита че малкият мозък и базалните ганглии са свързани помежду си двупосочно, като cerebellum се свързва със стриатума чрез thalamus, а с nucl. subthalamicus- чрез понтинните ядра. Еферентните пътища и от двете групи структури достигат до nucl. ruber и мозъчния ствол. Нарушената церебеларна пластичност се счита за елемент от патогенезата на дистониите и паркинсоновия синдром (Bologna M и съавт. 2018).

Малкият мозък е свързан с гръбначния мозък посредством спиноцеребеларните пътища. Tractus corticospinalis включва интерневрони, участващи в спиноцеребеларните пътища, като по този начин се контролират гръбначномозъчните функции.

Малкият мозък е организиран в модули, свързващи церебеларния кортекс, церебеларните ядра и долния оливарен комплекс. Въпреки хомогенната цитоархитектоника, малкият мозък се характеризира с функционална хетерогенност, всл. своите връзки с паралимбичните зони, мозъчния ствол и гръбначния мозък (Stoodley CJ и съавт. 2018). Клетките на Purkinje са хетерогенна популация в биохимично отношение (Caligiore D и съавт. 2017).

Класическата топографска класификация: vermis, свързан с nucl. fastigii, средна зона, свързана с nucl. globosus и emboliformis и латерална зона, свързана с nucl. dentatus е заменена от нов подход на базата на функционална анатомия и свързаните синдроми (Bologna M и съавт. 2018):

- Церебеларен моторен синдром - първичната сензомоторна зона се намира в предния лоб и прилежащата част на лобул VI. Втора сензомоторна зона се намира в

лобул VIII. Тези зони са свързани с каудалната част на моста, а от там с контралатералния lobus ant., който от своя страна посредством thalamus е свързан с моторната кора. Церебеларният моторен синдром включва: динамична атаксия, дисдиадохокинезия, интенционен тремор, хипотония.

- Вестибулоцеребеларен синдром (Vestibulocerebellar syndrome, VCS): Lobulus floculonodularis се свързва с вестибуларните ядра, като са идентифицирани три подзони: Флокуло-парафалокуларна, nodulus–uvula ventralis (lobules IX и X), и дорзален окуломоторен vermis (lobules V–VII). Вестибулоцеребеларните и вестибулоспиналните системи са тясно свързани. Вестибулоцеребеларният синдром се проявява с дефицит на погледната фиксация- нистагъм, сакадирани очни движения, opsoclonus, замайване, статична и локомоторна атаксия в неопределена посока (Manto M и съавт. 2020).
- Церебеларен когнитивно-афективен синдром- когнитивни нарушения се установяват при редица заболявания на малкия мозък, като тежестта на тези прояви варира от дискретни до тежки псевдопсихиатрични нарушения. Екзекутивните функции, зрително-пространствените умения и вербалната памет са засегнати. При някои пациенти са нарушени езиковото процесиране и афектът. Церебеларният когнитивно-афективен синдром се установява при пациенти с лезии в задния малкомозъчен дял, т.нар. когнитивен cerebellum lobules VI, VII и най-вероятно lobulus IX), (Adamaszek M и съавт. 2017). Тежка форма на увреда е синдромът за задната фоса или т. нар. церебеларен мутизъм, наблюдаван при деца, оперирани за тумори на средната линия, като медулобластоми (Mewasingh LD и съавт. 2003; Robertson, P.L и съавт. 2006), церебелити (Dimova P и съавт. 2009; Божинова В и съавт. 2020).

Установена е значителна активация на малкия мозък при дейности, свързани с изказване на оценки, като е открита връзка между задния малкомозъчен лоб, медиалната префронтална кора и темпоропариеталната връзка (Manto M и съавт. 2020).

1.3. Форми на НМА

1.3.1. Автозомно-доминантни спиноцеребеларни атаксии

На този етап са идентифицирани 48 субтипа СЦА, обусловени от мутации в 35 гена (Coarelli G и съавт. 2018; Александрова И и съавт. 2021). Най-честите форми се дължат на патологични тринуклеотидни експазии (polyQ- най-често- CAG; но и CTA/CTG) в различни гени, (*ATXN1*/СЦА1, *ATXN2*/СЦА2, *ATXN3*/СЦА3, *CACNA1A*/СЦА6, ATXN7/СЦА7, *TBP*/СЦА17, *ATN1*/DRPLA), (Durr A и съавт. 2010).

Налице са и форми с патологично повишени пента- и хексануклеотидни повтори, като при СЦА 10, 37 и 36 (Muller U 2021). При останалите форми се установяват точкови мутации, делеции, инсерции и дупликации.

Голяма част от формите не могат да бъдат разграничени само на базата на клиничните се прояви, което налага последващата генетична верификация (Sullivan R и съавт. 2019).

1.3.1.1. Патогенетични механизми, обуславящи невродегенерацията при АД СЦА

Механизмът, по който патологично повишената тринуклеотидна експанзия, наблюдавана при голяма част от АД СЦА, води до невродегенерация, не е напълно изяснен. Като най-вероятна причина се обсъжда т.нар. РНК токсичност. Това, което е известно е, че по-голямата експанзия се асоциира с по-ранно начало и по-бърза клинична прогресия, като е налице и антиципация в следващите поколения (фигура 1).

Друг основен патогенетичен механизъм е митохондриалната дисфункция. При функционални изследвания на пациенти със СЦА са налице промени в структурата на митоходриите, ензимите от митохондриалните дихателни вериги, което води до засилване на оксидативния стрес. Коензим Q10 намалява оксидативния стрес на фибробластите (Cornelius N и съавт. 2017) и се проучва, като потенциален терапевтичен агент при частот формите.

Мутации в гени, кодиращи йонни канали или регулаторни протеини, се наблюдават при някои от СЦА (Kass RS 2005). Типичен пример в това отношение са мутациите в *CACNA1G*- гена (Calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 G), кодиращ алфа 1G субединицата на калций- зависим йонен канал (Morino H и съавт. 2015). CACNA1G е силно екпресиран в клетките на Purkinje и малкомозъчните ядра. Нарушените физиологични характеристики на този йонен канал водят до чиста церебеларна симптоматика (Sullivan R и съавт. 2019; Mundwiler A и съавт. 2018).

Автофагията е един от основните пътища за разграждане на протеините, заедно с убиквитин- протеазомната система. Смущенията в процесите на автофагията са причина за невродегенерация при редица заболявания, вкл. СЦА 3 и СЦА7 (Alves S и съавт. 2014).

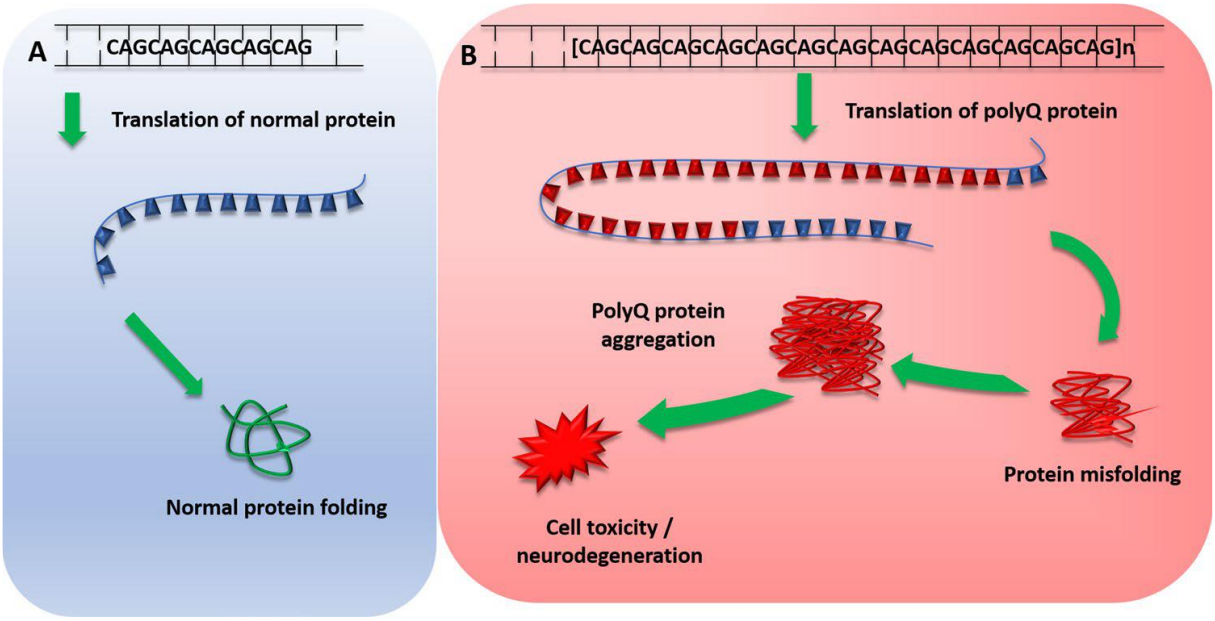
Транскрипцоинна дисрегулация

Молекулните механизми при редица СЦА (1, 2, 3, 7, 17) включват и взаимодействие с транкрипцията посредством различни процеси (Matilla-Duenas A и съавт. 2010), включващи протеин-ДНК интеракции, ацетилиране, фосфорилиране и РНК интерференция. Мутантният протеин ataxin-1, участващ в патогенезата на СЦА 1 е

транскрипционен активатор, докато полиглутаминовата експанзия при СЦА17 се наблюдава в рамките на TATA box-binding protein (TBP), който е също е основен транскрипционен фактор (Mushegian AR и съавт. 1997; Yang S и съавт. 2016).

Гени-модификатори

Изразената клинична хетерогенност при АД СЦА по отношение на възрастта на начало, скоростта на прогресията и тежестта на заболяването предполагат и влиянието на гени-модификатори.

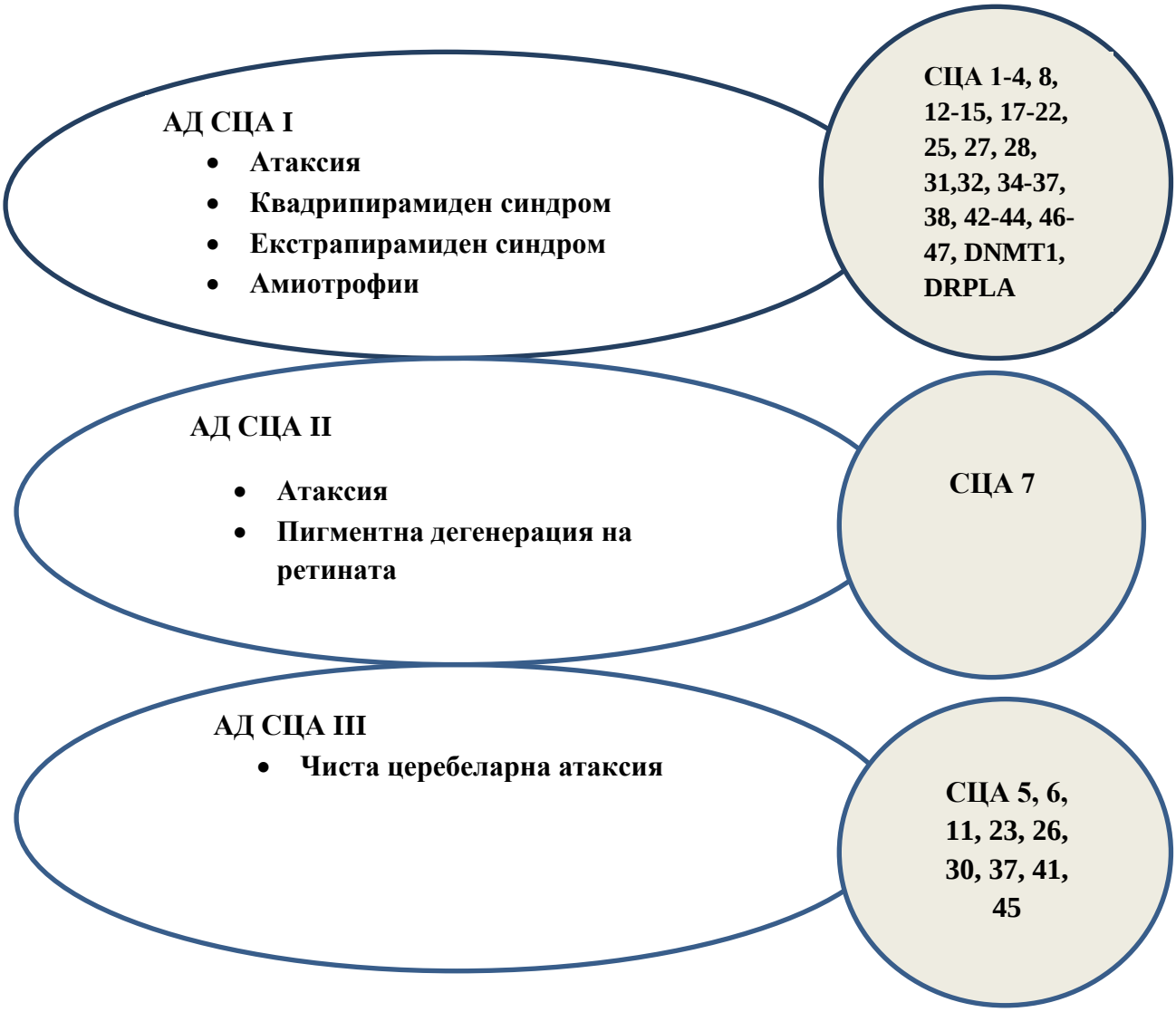


Фигура 1. Патогенетичен механизъм при атаксиите, всл. увеличени тринуклеотидни експанзии (Sullivan R и съавт. 2019).

Началото при СЦА, обусловени от патологични тринуклеотидни експанзии, най-често е между 20 и 40 г., като е налице обратна корелация с големината на експанзията (Stevanin G и съавт. 2010). Статичната, локомоторната и динамичната атаксия са първите прояви, които прогресират във времето и водят до загуба на самостоятелна походка след различен период от време. Панцеребеларният синдром най-често се комбинира и с екстрацеребеларни прояви (квадрипирамиден синдром, екстрапирамиден синдром, ретинална дегенерация, деменция и епилептични пристъпи), (таблица 1).

АД СЦА, независимо от обуславящите ги патогенетични механизми, се разделят на три типа на базата на наличието или липсата на екстрацеребеларно засягане възоснова на класификацията на Harding от 1982 (Sullivan R и съавт. 2019). При тип I

церебеларната атаксия се асоциира с други неврологични прояви, докато при тип III е налице чиста церебеларна атаксия. При тип II или СЦА7 се установява и пигментна дегенерация на ретината, (фигура 2), (Niewiadomska-Cimicka A и съавт. 2019; Coarelli G и съавт. 2018).



Фигура 2. Клинична класификация на АД СЦА (Sullivan R и съавт. 2019).

Таблица 1. Типове АД СЦА и асоциираните с атаксията екстрацеребеларни прояви (Sullivan R и съавт. 2019).

Клинични прояви, асоциирани с атаксията	Тип АД СЦА
Периферна невропатия	1, 2, 3, 4, 18, 25, 38, 43, 46
Пирамидни белези	1, 3, 7, 8, 10, 14, 15, 17, 35, 40, 43
Дистония	3, 14, 17, 20, 35
Миоклонии	14
Паркинсонов синдром	2, 3, 10, 14, 17, 19/22, 21
Тремор	12, 15, 27
Хорея	17, 27, DRPLA
Когнитивни нарушения	2, 8, 13, 17, 19/22, 21, 36, 44, DRPLA
Психични прояви	2, 17
Офталмоплегиия	2, 3, 28, 40
Зрителни нарушения	7
Фасцикулации на лицевите мускули и езика	36
Ихтиоза	34
Епилептични пристъпи	10, 19/22, ATN1
Нарколепсия	DNMT1
Слухово нарушение	31, 36, DNMT1

1.3.1.2. АД СЦА, обусловени от патологично увеличени тринуклеотидни повтори

На таблица 2 се представени АД СЦА, обусловени от патологично увеличени нуклеотидни повтори.

Таблица 2. АД СЦА, обусловени от патологично увеличени нуклеотидни повтори.

Ген	**Мутация**	**Заболяване**	**Клинични прояви, допълващи атаксията**	**Коментар**

ATN1	CAG (Gln) в екзон 5, над 48 копия	DRPLA (Дентато-рубра-палидолуизиална атрофия)	Хорея, деменция, миоклонус, епилептични пристъпи	• Изразена антиципация • Най-честата СЦА в Япония • ДД с Хорея на Huntigton
ATXN1	CAG (Gln) В екзон 8, над 39 копия	СЦА1	Периферна невропатия, пирамидни белези, булбарен синдром, когнитивни нарушения	• По-изразена антиципация при унаследяване от бащата
ATXN2	CAG (Gln) в екзон 1, над 33 копия	СЦА2	↓ СР, деменция, периферна невропатия, забавени очни сакади	• По-изразена антиципация при унаследяване от бащата • Ефект на родоначалника в Куба
ATXN3	CAG (Gln) в екзон 8, 60-87 копия	СЦА3	Амиотрофия, фасцикулации, сетивен дефицит, нистагъм, забавена скорост на очните сакади, квадрипирамиден синдром, екстрапирамиден синдром, намалена продължителност на живота	• По-изразена антиципация при унаследяване от бащата • Ефект на родоначалника в Португалия • Известна още като болест на Machado-Joseph
ATXN7	CAG (Gln) в екзон 1, над 36 копия	СЦА7	Загуба на зрение/ретинопатия, бърза прогресия, намалена продължителност на живота	• По-изразена антиципация при унаследяване от бащата
ATXN8	CAG (Gln) в екзон 1	СЦА8	Бавна прогресия, патологично оживени СР, намален вибрационене усет, при ранно начало	• По-изразена антиципация при унаследяване от майката
ATXN8OS	CAG (Gln) 3' UTR, 71-1300 копия			

			когнитивни нарушения	
ATXN10	ATTCT в интрон 9, над 800 копия	СЦА10	Епилептични пристъпи при някои семейства	• По-изразена антиципация при унаследяване от бащата • Ефект на родоначалника в Мексико
CACNA1A	CAG (Gln) в екзон 7, 20-33 копия	СЦА6	Може да започне като епизодична атаксия, като е с бавна прогресия, начало след 50 г, нормална продължителност на живота	• Без антиципация .
TBP	CAG или CAA (Gln) в екзон 3, над 49 копия	СЦА17	Когнитвни нарушения, хорея, дистония, миоклонус, епилептични пристъпи	• Антиципацията е честа
BEAN1	TGGAA в интрон 6	СЦА31 (OMIM 117 210)		• Честа в Япония
NOP56	GGCCTG в интрон 1, над 650 копия	СЦА36	СР хиперрефлексия, фасцикулации, атрофия на езика	• Без категорични данни за антиципация
PPP2R2B	CAG, 51-78	СЦА12 (OMIM 604 326)	Акционен тремор в четвъртото десетилетие, когнитивни/психични нарушения, хиперрефлексия, Паркинсонов синдром	• Без категорични данни за антиципация

1.3.1.2.1. СЦА1

НА СЦА1 се падат около 6% от АД СЦА (Schols L и съавт. 2004; Di Donato D и съавт. 2012), като по-висока осносителна честота 39-41% се описва в Сърбия, Русия и Южна Африка.

СЦА тип 1 е невродегенеративно заболяване, обусловено от патологично увеличена тринуклеотидна експанзия CAG в кодиращата част на *ATXN1*- гена, локализиран в 6p22-p23 (Orr HT и съавт. 1993). Нормалният брой на тринуклеотидните CAG-повтори е 6-42. Клинични прояви се наблюдават при брой на CAG между 39 и 84 (Suart CE и съавт. 2021). Предполага се, че ATXN1 участва в потискането на транскрипцията и регулацията на Notch и Capicua контролираните процеси на развитие (Bergeron D и съавт. 2013). Счита се, че пенетрантността е 100% до 52-годишна възраст (Genis D и съавт. 1995).

Клиничните прояви включват прогресираща статична, локомоторна и динамична атаксия, дизартрия, квадрипирамиден синдром и когнитивен дефицит. Очедвигателните нарушения включват хиперметрични сакади и нистагъм, наблюдавани в ранните етапи на заболяването. С прогресиране на болестта сакадите се забавят и се развива вертикална погледна пареза, впоследствие се развива и хоризонтална погледна пареза. (Klostermann W и съавт. 1997). Дисфагията и гълтателните нарушения прогресират и могат да доведат до аспирационна пневмония (Genis D и съавт. 1995). Сетивни нарушения по типа на парестезии са по-редки, но при около 50% от болните се установява смутен вибрационен усет при запазен усет за болка и температура (Kubis N и съавт. 1999). Сфинктерните нарушения са леки и включват императивни позиви за уриниране и инконтиненция на урина. Когнитивните нарушения са леки и се наблюдават при около 20–30% от случаите (Schols L и съавт. 1997; Filla A и съавт. 2000). Предимно са засегнати вербалната памет и екзекутивните функции, което е по-изразено в сравнение със СЦА2 и СЦА3 (Bürk K и съавт. 2003). Умствената изостаналост е типична само при големи експанзии и клинично начало преди 15-годишна възраст (Schols L и съавт. 2004). При тези ранни форми се установяват булбарна слабост, амиотрофии и офталмоплегия. При тези пациенти прогресията е по-бърза. Много рядко могат да са налице диплопия, оптична атрофия, хореични и дистонни хиперкинези, които се наблюдават в напредналите стадии на заболяването.

Времето между началото на клинчните прояви и загубата на самостоятелна походка е средно 6.0 +/- 4.2 г. (Schols L и съавт. 1997), което е по-бързо в сравнение със СЦА 2 и СЦА3 (Schols L и съавт. 1997; Filla A и съавт. 2000). Полът няма определяща роля за скоростта на прогресията (Klockgether T и съавт. 1998).

При част от болните ЕНГ е с данни за сензорна аксонна полиневропатия (Schols L и съавт. 1997). При пациентите със СЦА МЕП са с данни за удължаване на

централното и периферно проводно време (Schols L и съавт. 1997). От друга страна ЗЕП и м.с. СЕП в редки случаи показват неспецифични промени. (Abele M и съавт. 1997).

При голяма част от пациентите МРТ на главния мозък е с данни за атрофия на малкомозъчния вермис, хемисферите, моста, продълговатия мозък и шийната част на гръбначния мозък (Klockgether T и съавт. 1998), което корелира с резултатите от невропатологичните изследвания, при които основните засегнати от невродегенерация структури са клетките на Purkinje, nucleus dentatus, ядрата на мозъчния ствол, oliva inferior и tractus spinocerebellaris (Duyckaerts C и съавт. 1999; Di Donato и съавт. 2012).

1.3.1.2.2. СЦА2

Спиноцеребеларната атаксия тип 2 е една от най-честите полиглутаминови (polyQ) заболявания. На тази форма се падат около 15% от АД СЦА (Antenora A и съавт. 2017). Тя се дължи на доминантна свръхмерна (над 32-33) експанзия на тринуклеотида CAG в *ATXN2*- гена (Pulst SM и съавт. 2015). За нормален брой CAG повторения в *ATXN2* се считат 13–31, като най-често броят при здрави хора е 22. При по-голяма експанзия от 31 CAG триплета се развива СЦА 2. При 32-33 триплета се развива атаксия с много късно начало, като най-често повторенията при болните са в диапазона 37-39. В случаите с CAG експанзия над 200 се установяват много тежки мултисистемни инфантилни форми на заболяването (Antenora A и съавт. 2017).

Установено е, че умерено повишеният брой на тези тринуклеотидни повторения до 34 се асоциира и с развитие на латерална амиотрофична склероза (ЛАС), (Elden AC и съавт. 2010; Sproviero W и съавт. 2017).

Въпреки че функцията на *ATXN2* не е напълно изяснена, се предполага, че този протеин участва в процесирането на иРНК, транслацията, освобождаването на калций от ендоплазматичните ретикулум, вътреклетъчния транспорт на рецептора за епидермалния растежен фактор и подържането на невронната хомеостаза. Ataxin-2 се експресира предимно в клетките на Purkinje, mesencephalon, medulla oblongata, невроните на substantia nigra, като се локализира в апарата на Golgi/ ендоплазматичния ретикулум (Huynh DP и съавт. 1999; 2003; Turnbull VJ и съавт. 2004; Van de Loo S). Мутантният протеин агрегира в ендоплазматичния ретикулум под формата на патологични включвания.

Оливо-понтоцеребеларната атрофия е типична характеристика на болните със СЦА 2 на фона на другите АД атаксии, като се установява рано на фона на заболяването (Estrada R и съавт. 1999). При аутопсирани болни е налице значима атрофия на малкия мозък, моста и кората на фронталните дялове.

По-голяма нестабилност на CAG експанзията в следващите поколения се установява при предаване през бащата.

Заболяването започва в зряла възраст, като клиничната картина не е хомогенна. Основните клинични прояви включват статична, локомоторна и динамична атаксия атаксия и дизартрия (Scoles DR и съавт. 2018). Изразено забавяне на очните сакади и сензомоторна полиневропатия се наблюдават при повече от 50% от болните (Cancel G и съавт. 1997). Други клинични прояви, които могат да се наблюдават при тази форма са пирамидни белези, екстрапирамидни прояви (дистонни хиперкинези и паркинсонов синдром), засягане на периферния двигателен неврон, когнитивен регрес и други (Schöls L и съавт. 1997; Bürk K и съавт. 1999; de Castilhos RM и съавт. 2014; Monte TL и съавт. 2018; Scoles DR и съавт. 2018).

ЕНГ изследване установява редукция на амплитудите на СНАП, по-изразено за горните крайници. ССЕП липсват или са с удължени латентни времена при голяма част от болните. М.с.СЕП са абнормни при над 50% от пациентите със СЦА2 (Scoles DR и съавт. 2018).

МРТ на главния мозък при болните със СЦА2 установява ранна оливопонтоцеребеларна атрофия (Bürk K и съавт. 1996). ПЕТ е с данни за глюкозен хипометаболизъм с понтоцеребеларна локализация (Inagaki A и съавт. 2005). Воксел-базирана морфометрия при девет болни със СЦА2 демонстрира изразена атрофия на малкомозъчните хемисфери, vermis, pons, mesencephalon и thalamus. От супратенториалните структури атрофични изменения се установяват в областта на орбитофронталния, темпоромезиалния, инсуларния кортекс и първичната соматосензорна кора (Scoles DR и съавт. 2018).

1.3.1.2.3. СЦА3

СЦА3, известна още като Machado Joseph disease (MJD), е най-честата в световен мащаб СЦА, на която се падат около 20% от пациентите с АД унаследяване в САЩ и около 50% от тези в Германия, Япония, Португалия и Тайван (Paulson H и съавт. 2012).

Заболяването се дължи на патологично повишен брой повтори CAG в кодиращия район на *MJD1* гена (известен още като *ATXN3*) и състоящ се от 11 екзона (Ichikawa Y и съавт. 2001). Ataxin-3 е малък разтворим протеин, който се движи между ядрото и цитоплозмата (Chai Y и съавт. 2002). В норма предимно се локализира в цитоплазмата, а при увредените неврони Ataxin-3 е локализиран в ядрото. Ролята му е на ензим, който деубиквитинизира дългата верига на убиквитина (Paulson H и съавт. 2012).

Възрастта на начало е силно вариабилна- от 5 до 70-годишна възраст с прогресираща атаксия, дизартрия, нистагъм, сакадирани и забавени очни движения, офталмоплегия. Могат да са налице лицева атрофия, дистонни хиперкинези, спастично повишен мускулен тонус и амиотрофии. При пациентите се установява леко когнитивно нарушение, без да се достига до умерен или тежък дементен синдром (Maruff P и съавт. 1996; Zawacki TM и съавт. 2002).

Преживяемостта е средно 20-25 г. след клиничното начало (Klockgether T и съавт. 1998).

MJD се класифицира в следните подтипове на базата на клиничните прояви: (Sequeiros J и съавт. 1993; Matsumura R и съавт. 1996):

“Тип I” с начало около 25 г. с водещ спастично повишен мускулен тонус, ригидност, брадикинезия и лека атаксия

“Тип II” с атаксия и прояви на ангажиране на централния двигателен неврон.

“Тип III” с късно начало на атаксия, амиотрофия и арефлексия

Според някои автори се оформя и “тип IV”, при който е налице Паркинсонов синдром (Cancel G и съавт. 1995; Gwinn-Hardy K и съавт. 2001).

Тази класификация подчертава клиничната хетерогенност на СЦА3. При някои от случаите Паркинсоновият синдром е водещ и се повлиява от DOPA терапия (Buhmann C и съавт. 2003). Спастично повишеният мускулен тонус и периферната невропатия са по-чести, в сравнение с другите АД СЦА. Аксонната невропатия, асоциирана с амиотрофии и фасцикулации, е по-типична при късно начало (Dürr A и съавт. 1996; Soong BW и съавт. 1998). Тежестта на полиневропатията корелира повече с възрастта на пациентите, отколкото с броя на повторите. Проблемите със съня също са много характерни за заболяването: поведенчески нарушения по време на REM съня, централна сънна апнея, дневна сънливост и синдром на неспокойните крака (Friedman JH и съавт. 2002; 2003).

МРТ на главния мозък е с данни за понтоцеребеларна атрофия и дилатиран четвърти вентрикул. Налице са и лезии в областта на базалните ганглии, предимно при пациентите с изразен екстрапирамиден синдром (Klockgether T и съавт. 1998). Тежестта на МРТ промените корелира с големината на CAG експанзията (Onodera O и съавт. 1998).

1.3.1.2.4. СЦА6

Тази форма на атаксия от етиопатогенетична гледна точка е каналопатия (Rentiya Z и съавт. 2020). Мутациите са патологични експанзии от 20–33 CAG повтори

върху хромозома 19p13.2-p13.1, където е локализиран *CACNA1A* гена, който кодира α1A субединицата на P/Q волтажно зависим калциев канал. Този канал е силно експресиран в цитоплазмата и ядрото на клетките на Purkinje, но и в ядрата на неврони при други дегенеративни заболявания с патологични експанзии. Мутации в този ген се свързват и с епизодична атаксия 2 и фамилна хемиплегична мигрена.

Счита се, че тази форма е по-лека в сравнение със СЦА 1-3 и 7, като започва между 16 и 72 г със статична и локомоторна атаксия (Fujioka S и съавт. 2013). Според някои автори първоначалните симптоми са диплопия, дизартрия, вертиго и болки в долните крайници (Stevanin G и съавт. 1997). Заболяването е бавно прогресиращо предимно по отношение на локомоторната атаксия, дисметрията и дизартрия, като рядко са налице и епизодични влошавания. Други прояви са дисфагия, диплопия, нистагъм, абнормен вестибуло-окуларен рефлекс, хиперрефлексия, периферна невропатия, екстрапирамидни прояви (Паркинсонов синдром, дистония и блефароспазъм, миоклонии), когнитивни нарушения, депресия и умора (Rentiya Z и съавт. 2020). МРТ е с данни за малкомозъчна атрофия.

1.3.1.2.5. СЦА7

На СЦА**7** се падат между 1% и 11.7 % от доминантните форми на атаксия, като болестността е по-висока в скандинавските страни. (Martin JJ 2012). Заболяването е обусловено от патологична експанзия в *ATXN7*-гена, при който нормалният брой на повторите е от 4 до 18. Антиципацията е по-изразена при унаследяване от бащата.

ATXN7 е транскрибционен фактор с критична роля в ремоделирането на хроматин на ниво ацетилиране и деубиквитинизиране на хистони.

Клиничното начало е най-често между второ и четвърто десетилетие, но може да достигне до 70-годишна възраст. (Michalik A и съавт. 2004).

Формите с начало в детската възраст са изключително тежки, започват най-често между 3 мес. и 3-годишна възраст и броят на CAG-повторите е над 100-150. Прогресията е бърза и леталният изход настъпва за няколко месеца или години. Налице са освен атаксия, тежка хипотония, епилептични пристъпи, миоклонии, дисфагия, сърдечно засягане със структурни аномалии, предимно на атриалния септум, ductus arteriosus, сърдечна недостатъчност, хепатомегалия (Benton CS и съавт. 1998; Martin JJ 2012).

Класическият фенотип, обусловен от 50-55 CAG повтора, е с начало предимно в юношеска възраст, като комбинира зрителни нарушения с атаксия. Най-често заболяването започва с нарушение на цветното зрение (синьо-жълта дисхроматопсия),

следвано от намаление на зрителната острота (засягане на централното зрение), церебеларната дисфункция и пирамидните белези се появяват по-късно в хода на еволюцията (Gouw LG и съавт. 1994). Очните дъна са характеризират с пигментни промени в областта на макулите- cone-rod дистрофия. На ангиофлуорографията са налице хипопигментации във вид на хало в макулата, известно още като bull's-eye, в рамките на cone-rod дистрофия, които с прогресията на заболяването изчезват, като се наблюдава атрофия на макулата и бял оптичен диск.

Церебеларната атаксия се асоциира с пирамидни белези, дисфагия, дизартрия, атрофия на езика, забавени очни сакади, външна офталмоплегия, в редки случаи и хипакузис (David G и съавт. 1998). В свое проучване Benton и съавт. през 1998 г. описва психози, слухови халюцинации, делюзии, поведенчески нарушения в асоциация с екстрапирамидни прояви (орофациални дискинезии, хореоатетоза в горните крайници и дистония), (Benton CS и съавт. 1998).

При брой на повторите между 36 и 43 заболяването е с късно начало с водеща атаксия и с много малко или липсващи ретинни абнормности (Martin JJ 2012).

Поради прогресиращата булбарна слабост честа причина за леталния изход е аспирационна пневмония.

При поставяне на диагнозата е важно провеждането на подробна офталмологична оценка, вкл. фундоскопия, ЕРГ, флуоресценова ангиография, които да докажат cone-rod дистрофията. ЕНГ и ЕМГ установяват ангажиране на периферния двигателен неврон, което е установено и от невропатологични изследвания (Martin JJ 2012). МРТ е с данни за атрофия на малкия мозък и шийния миелон (Hernandez-Castillo CR и съавт. 2021).

1.3.1.2.6. СЦА8

СЦА8 се обуславя от двупосочна транскрипция в локус върху хромозома 13q21, включващ експанзия от CTG в *ATXN8OS*- гена и допълнителна CAG експанзия в *ATXN8* гена. Тези вариации водят до токсичен ефект на ниво РНК и протеин (Ikeda Y и съавт. 2008).

СЦА8 клинично протича, като бавно прогресираща атаксия с начало между 13 и 65 г., като необходимостта да се използват помощни средства за придвижване се наблюдава около 20 г. след началото на заболяването. Очедвигателни нарушения се наблюдават при умерено до тежко засегнатите болни. Установява се и квадрипирамиден синдром, миоклонии и атетозни движения в горните крайници (Day JW и съавт. 2000). При малка част от болните е смутен и вибрационният усет. **(**Ikeda Y

и съавт. 2012). Невропсихологичните изследвания установяват нарушения във вниманието и екзекутивните функции, както са налице и психични нарушения (Lilja A и съавт. 2005). Умствено изоставане е налице при начало в детската възраст (Izumi Y и съавт. 2003). МРТ на главен мозък е с данни за атрофия на малкомозъчните хемисфери и вермиса, при относително съхранен мозъчен ствол и главен мозък (Day JW и съавт. 2000; Ikeda Y и съавт. 2012).

1.3.1.2.7. СЦА10

СЦА10 е заболяване, което се разграничава в три аспекта от останалите АД СЦА: клинично е комбинация на атаксия с епилепсия, основно е разпространена в Северна и Южна Америка и генетично е обусловена от патологична пентануклеотидна експанзия (ATTCT) в *ATXN10*- гена **(**Ashizawa T 2012). Този ген протеин с 82% сходство с миши ортолог.

Възрастта на начало варира от 10 до 49 г., като е налице антиципация (Ashizawa T и съавт. 1999) в следващите поколения. Започва със статична, локомоторна атаксия, дизартрия, като пълната изява на панцеребеларен синдром се развива за 5-10 г. Установяват се нистагъм, сакадирани очни движения, пирамидни белези и полиневропатия. Типичните епилептични пристъпи при тази форма са ГТКП или комплексни парциални пристъпи с вторична генерализация (Rasmussen A и съавт. 2001). В началото се е считало, че епилепсията не прогресира и се повлиява от стандартните антиепилептични лекарствени средства, но при част от болните с прогресия на заболяването епилептичният синдром се повлиява трудно и налага антиепилептичната политерапия да се комбинира с вагус нервна стимулация или епилептична хирургия **(**Ashizawa T 2012).

1.3.1.2.8. СЦА12

СЦА12 е много честа в Северна Индия, където състовлява около 16% от всички АД форми (Cohen RL и съавт. 2016). Това е заболяване, обуславено от патологична тринуклеотидна експанзия на CAG/CTG върху хромозома 5q32, където е локализиран *PPP2R2B*- гена. Той кодира множество регулаторни субединици на тримерната фосфатаза PP2A. Нормалната дължина на триплета е 4-32, като се счита че над 46 повтора се развива заболяване (Dong Y и съавт. 2015; Cohen RL и съавт. 2016).

Първите клинични прояви се наблюдават около 30-годишна възраст с тремор в горните крайници и главата които се засилват с прогресия на заболяването (O'Hearn E и съавт. 2012). При някои пациенти лека локомоторна атаксия и дизартрия могат да са налице в началото на клиничните прояви. В някои случаи наред с атаксията и

окуломоторните прояви на церебеларно засягане се наблюдават лека периферна невропатия, лицеви миокимии, дистонни хиперкинези, Паркинсонов синдром, пирамидни белези, деменция и дисфагия (O'Hearn E и съавт. 2012). В късните стадии са налице и прояви на автономна дисфункция (Cohen RL и съавт. 2016). МРТ е с данни за атрофия на главния и малкия мозък (O'Hearn E и съавт. 2012). Diffusion tensor imaging (DTI) установява микроструктурни промени в областта на малкомозъчните ядра, церебеларните пътища, вестибуларните ядра и дифузна увреда на бялото мозъчно вещество (Holmes SE и съавт. 2001).

1.3.1.2.9. СЦА17

СЦА17 е заболяване с комплексен и вариабилен фенотип, в някои случаи припокриващ се с този на хореята Huntington. Тази форма е обусловена от абнормна експанция CAG/CAA в TATA-box binding protein (*TBP*) гена върху 6q (Fujigasaki H и съавт. 2001). За разлика от другите АД СЦА с патологични експанзии, тук специфичната структура на *TBP*-гена не води до антиципация. СЦА17 понякога представлява диагностичен проблем, вкл. на непълната пенетрантност (Toyoshima Y и съавт. 2018).

Възрастта на начало е силно вариабилна- между 3 и 60 г. Основните клинични прояви включват атаксия и/или деменция, наблюдавана в около 73% от случаите (Toyoshima Y и съавт. 2018). Често се установяват и психични нарушения, като агресия, параноя, еуфория и депресия (van de Schneider SA и съавт. 2006; Lin IS и съавт. 2007; Herrema H и съавт. 2014). Хореичните хиперкинези са типични при тази форма на атаксия и поради комбинацията с психиатрични и когнитивни нарушения, СЦА влиза в диференциалната диагноза на хореята на Huntington. СЦА17 е още наречена Huntington-подобно заболяване 4 (Toyoshima Y и съавт. 2018). По-рядко съобщавани прояви включват епилепсия (20%), автономни нарушения (9%), апраксия (7%), периферна невропатия (3%), (Toyoshima Y и съавт. 2018).

Основните неврорадиологични характеристики при СЦА17 включват: церебрална, церебеларна атрофия, линеарни хиперинтензни лезии в областта на putamen (Loy CT и съавт. 2005). Флуородезоксиглюкоза ПЕТ установява редукция на глюкозния метоболизъм в областта на базалните ганглии при пациенти със СЦА17 (Lin IS и съавт. 2007).

1.3.1.2.10. СЦА31

СЦА31 е заболяване с голяма честота в Япония, където съставлява 8–42% от АД СЦА (Nakamura K и съавт. 2017). Дължи се на инсерция, съдържаща пентануклеотидна

експанзия (TGGAA)n в областта на припокриващите се интрони на *BEAN* и *TK2*- гените върху 16q21–q22 (Sato N и съавт. 2009; Nakamura K и съавт. 2017).

Клинично протича, като късна и чиста форма на атаксия с МРТ данни за церебеларна атрофия. Рядко се описват и есктрапирамидни прояви- лицеви дистонии и блефароспазъм (Nakamura K и съавт. 2017; Itaya S и съавт. 2018).

1.3.1.2.11. СЦА36

СЦА36 е заболяване, обусловено от хексануклеотидна експанзия GGCCTG (650–2,500) в nucleolar protein 56 гена (*NOP56*). Счита се за РНК-медиирано невродегенеративно заболяване, дължаща се на РНК токсичност (Lee YC и съавт. 2016).

Освен бавнопрогресиращия панцеребеларен синдром, друга основна изява е ангажирането на периферния двигателен неврон. Съобщават се изразени вариации между различните популации: атрофия и фасцикулации на крайниците и езика се установяват при 12% от френските пациенти и 63% от японските (Obayashi M и съавт. 2015), като честотата нараства с прогресия на заболяването. Други прояви са пирамидни белези, невросензорно намаление на слуха и леко кагнитивно нарушения с предимно ангажиране на екзекутивните функции Lee YC и съавт. 2016). МРТ е с данни за малокомозъчна атрофия.

1.3.1.2.12. Дентато-рубра-палидолуизиална атрофия (DRPLA)

DRPLA е заболяване, дължащо се на патологична експанзия CAG в *ATN1*- гена, който кодира atrophin-1, известен като член на семейство транскрипционни корепресори, участващи в ядрената сигнализация (Palmer EE и съавт. 2019).

DRPLA е АД форма, клинично характеризираща се с комбинация от церебеларна атаксия, хореоатетоза, миоклонии, епилепсия, деменция и психични нарушения (Tsuji S 2012). Терминът е въведен от Smith и съавт. при описание на невропатологичните промени, включващи изразена невронна загуба в рамките на дентато-рубро и палидолуизиалната система при спорадичен пациент (Smith JK и съавт. 1958; Smith JK 1975).

DRPLA се характеризира с изразена клинична вариабилност, обусловена от големината на експанзията. При начало в юношеска възраст основните прояви са като при прогресивна миоклонична епилепсия (атаксия, миоклонии, епилепсия и когнитивен упадък). При тази форма се установяват също и абсанси и миоклонични пристъпи. При начало след 40 г. епилептичните пристъпи са много по-редки, но прогресиращата атаксия, хореични хиперкинези и деменция, поставят DRPLA в диференциално диагностичната група на хореята на Huntington (Naito H и съавт. 1982). При пациентите

с малки експанзии (49–55) клиничната картина включва чист панцеребеларен синдром. МРТ установява атрофия на малкия мозък и мозъчния ствол, с изразено засягане на понтинния tegmentum (Tsuji S 2012).

1.2.1.3. АД форми, които не се дължат на патологични експанзии

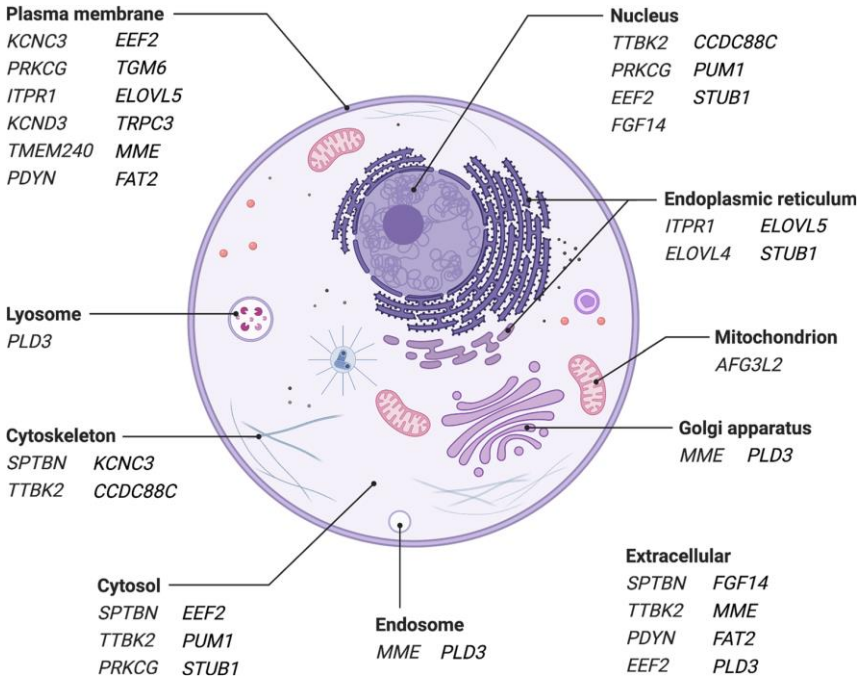
На таблица 3 са представено АД форми, които не се дължат на патологични експанзии.

Таблица 3. АД СЦА, които не се дължат на патологични експанзии. При някои от гените е налице и АР тип на унаследяване.

Ген	**Начин на унаследяване**	**Фенотип**		**Други клинични характеристики /Коментари**	***GeneReview* / OMIM**
		Атаксия	**Спастицитет**		
AFG3L2	АД	+	+	Офталмопареза, птоза, забавени очни сакади	СЦА28 (OMIM 610246)
	АР				SCAR5 (OMIM 614487)
CACNA1A	АД	+	-		Епизодична атаксия тип 2 (OMIM 108500)
ITPR1	АД	+	-	Начало в зряла възраст, бавна прогресия	СЦА15/16 (OMIM 606658)
	АД	+	-	Конгенитално, непрогресиращо	СЦА29 (OMIM 117360)
KCNC3	АД	+	-	Начало в зряла възраст, бавна прогресия	СЦА13
				Конгенитално, непрогресиращо	

KCND3	АД	+	-		СЦА19/22 (OMIM 605411)
PRKCG	АД	+	-		СЦА14
TTBK2	АД	+	+	Квадрипирамиден синдром, нистагъм и сакадирани очди движения	СЦА11
TMEM240	АД	+	-	Когнитивен дефицит	СЦА21
SPTBN2	АД	+	-		СЦА5 (OMIM 600224)
	АР				SCAR14 (OMIM 615386)
PDYN	АД	+	-	Дизартрия, забавени очни сакади, положителен патологичен рефлекс на Babinski и смутена проприорецепция	СЦА23
EEF2	АД	+	-	Дизартрия, нистагъм	СЦА26
FGF14	АД	+	-	Орофациални дискинезии, очедвигателни прояви (нистагъм, дисметрични сакади, страбизъм), психиатрични прояви и когнитивни нарушения	СЦА27
ELOVL4	АД	+	-	Еритрокератодермия	СЦА34
TGM6	АД	+	+	Нистагъм, забавени очни сакади, засягане на централния двигателен неврон	СЦА35

				(псевдобулбарна парези и оживени СР).	
ELOVL5	АД	+	-		СЦА38
CCDC88C	АД	+	-	Патологично оживени СР	СЦА40
TRPC3	АД	+	-		СЦА41
MME	АД	+	-	Сензомоторна полиневропатия	СЦА43
FAT2	АД	+	-		СЦА45
PLD3	АД	+	-	Аксонна сензорна полиневропатия	СЦА46
STUB1	АД	+		Дизартрия, когнитивен упадък, депресия и тревожност.	СЦА48



Фигура 3. Локализация на протеините, дисфункцията на които водят да развитие на АД СЦА, несвързани с патологични експанзии.

1.3.1.3.1. СЦА5

Тази форма на АД СЦА е резултат от мутации в *SPTBN2*- гена, кодиращ β-III-spectrin, който се експресира в клетките на Purkinje cells и малкомозъчната кора. β-III

spectrin се свързва с апарата на Golgi и цитоплазмените везикули и регулира глутаматната сигнализация (Muller U 2021).

Основните клинични прояви на заболяването включват атаксия, дизартрия и нистагъм с начало в детска възраст и много бавна прогресия, поради което болните запазват способността си за самостоятелно придвижване. МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия (Ranum LPW и съавт. 1994; Stevanin G и съавт. 1999 Schnekenberg RP и съавт. 2015).

1.3.1.3.2. СЦА11

Заболяването се обуславя от мутации в *TTBK2*- гена, който кодира киназа, която фосфорилира микротубулно-асоциирани тау протеин, микротубулно-асоциирания протеин 2 (MAP2), β-tubulin, CEP164 и атипичния kinesin KIF2A с микротубулна локализация (Bowie E и съавт. 2018; Takahashi M и съавт. 1995). Предполага се, че участва и в образуването на първичните цилии по време на ембриогенезата (Goetz SC и съавт. 2012). Мутантният TTBK2 интерферира с нормалния протеин с доминантно негативен ефект, което води до нарушена регулация на гореописаните процеси. TTBK2 се експресира и в други органи бронхи, бял дроб, гладки мускули, тестиси, фалопиеви тръби).

СЦА 11 е относително доброкачествена форма с късно начало и бавна прогресия, асоциирана с квадрипирамиден синдром, нистагъм и сакадирани очди движения. МРТ е с данни за церебеларна атрофия (Worth PF и съавт. 1999).

1.3.1.3.3. СЦА13

СЦА е относително по-доброкачествена форма, обусловена от мутации в *KCNC3*- гена, локализиран върху хромозома 19. Той кодира калиев йонен канал, необходим за бързата реполяризация на невроните. Kv3.3 се свързва с актина и стабилизира кортикалната актинова мрежа (Zhang GY и съавт. 2016). Мутациите в този ген водят до нарушения в регулацията на продължителността и честотата на генериране на акционните потенциали и реорганизация на функцията на Ca2+ йонни канали и калциевата хомеостаза на клетките на Purkinje (Zhao J и съавт. 2013; Waters MF и съавт. 2006).

Възрастта на начало и тежестта на клиничните прояви са силно вариабилни, дори в рамките на едно семейство. Допълнителни прояви на клиничния фенотип включват нистагъм, лек до умерен интелектуален дефицит, миоклонии, дисфагия, брадикинезия и патологично оживени СР. Продължителността на живота на тези болни

не е ограничена. Невроизобразяващите изследвания са данни за атрофия на малкия мозък и моста (Subramony SH и съавт. 2013; Колева М и съавт. 2016).

1.3.1.3.4. СЦА14

СЦА14 е резултат от мутации в *PRKCG*- гена, който кодира протеин киназа Cγ (PKCγ), член от семейството на серин и треонин специфичните протеин кинази, които се активират от Ca2+ и диацилглицерол. Тази киназа е експресирана в невроните на главния и гръбначния мозък. Една от функциите на PRKCG е фосфорилиране на GRIN1/NMDAR рецепторите и по този начин тя има важно значение за синаптогенезата, синаптичната пластичност, ексцитотоксичността и мозъчните функции. Тази киназа също е включена в съзряването на клетките на Purkinje (Saito S и съавт. 2002). Мутациите в *PRKCG*-гена водят до повишено навлизане на Ca2+ в клетките и нарушение на калциевата хомеостаза. Впоследствие се наблюдава смущение в синаптичната диференциация, невронна дегенерация и абнормни функции на клетките на Purkinje.

Тази форма на атаксия е с бавна прогресия и се асоциира с дизартрия и нистагъм. В някои случаи могат да са налице миоклонус, тремор, дистония, депресия и когнитивни нарушения (Yamashita I и съавт. 2000). Невроизобразяващите изследвания са с данни за изразена малкомозъчна атрофия (Chen D-H и съавт. 2003).

1.3.1.3.5. СЦА15

Заболяването се дължи на мутации в *ITPR1*- гена,който кодира рецептор, известен като Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1. Той се локализира по повърхността на вътреклетъчните мембрани, като тази на ендоплазматичния ретикулум и медиира освобождаването на калций след стимулация от inositol 1,4,5-trisphosphate. Високите концентрации на калций, обусловени от мутации в *ITPR1*, са цитотоксични и водят до дегенерация на клетките на Purkinje (Kasumu A и съавт. 2012; Kass GE 1999).

СЦА15 (предишно название СЦА15/16) е бавно прогресираща форма, при която атаксията се асоциира с нистагъм, сакадирани очни движения, дизартрия и дисфагия. При някои болни се установява и леко когнитивно нарушение. Възрастта на начало е вариабилна, като МРТ е с данни за малкомозъчна атрофия с по-тежка засягане на вермиса, като не се установяват промени в областта на мозъчния ствол (Miura S и съавт. 2006; Storey E и съавт. 2001).

1.3.1.3.6. СЦА18

СЦА18 е описана при едно холандско семейство, като бавно прогресираща сензомоторна полиневропатия с атаксия. Анализът за скаченост установява локус 7q22-q32, но все още не е открит конкретен ген (Brkanac Z и съавт. 2002).

1.3.1.3.7. СЦА19

Заболяването е обусловено от мутации в *KCND3*- гена, кодиращ калиев йонен канал Kv4.3, експресиран в сърцето, мозъка и редица други тъкани. Мутациите в гена смущават функцията на канала, но това по какъв начин води до невродегенерация не е ясно (Lee Y-C и съавт. 2002; Schelhaas HJ и съавт. 2001).

СЦА19 е лека и бавно прогресираща атаксия, асоциирана с миоклонус, тремор, дизартрия и окуломоторни нарушения (Lee Y-C и съавт. 2002; Schelhaas HJ и съавт. 2001). При по-тежкия фенотип са налице Паркинсонов синдром, епилепсия и когнитивни нарушения. Невродегенерация се установява в областта на вермиса и клетките на Purkinje cells.

1.3.1.3.8. СЦА20

СЦА20 е само клинично дефинирана, проявяваща се като бавно прогресираща атаксия и дизартрия, която би могла да предшества атаксията и да се съчетава с тремор на небцето и дисфония. На КТ се установяват калцификати в областта на nucl. dentatus. МРТ на главния мозък е с данни на малкомозъчна атрофия, без засягане. Дупликация на 260-kb в 11p13-q11 се счита за причина за заболяването, но точният ген все още не е идентифициран (Knight MA и съавт. 2004; Knight MA и съавт. 2008).

1.3.1.3.9. СЦА21

СЦА21 е заболяване, обусловено от мутации в *TMEM240*-гена, кодиращ трансмембранен протеин 240, силно експресиран във фронталния кортекс и малкия мозък (Trinidad JC и съавт. 2012; Hawrylycz M и съавт. 2012). Точната функция на протеина все още се изследва. СЦА21 е бавно прогресираща атаксия, съчетана с когнитивно засягане, дизартрия и акинезия, чието клинично начало е в детска възраст. Невроизобразяващите изследвания са с данни за атрофия на малкия мозък.

1.3.1.3.10. СЦА23

Заболяването е обусловено от мутации в *PDYN*-гена, който кодира протодинорфин, който след протеолиза води до формиране на опиоидните пептиди бета-неоендорфини, динорфини А и Б, енкефалини, риморфини. Динорфините А и С се локализират предимно в клетките на Purkinje (Bakalkin G и съавт. 2010). Динорфин А (DynA) е невротоксичен и стимулира невродегенерацията чрез глутаматните рецептори. СЦА23 е късна форма на атаксия с бавна прогресия, асоциирана с

дизартрия, забавени очни сакади, положителен патологичен рефлекс на Babinski и смутена проприорецепция. Невропатологичните изследвания доказват невродегенерация на клетките на Purkinje, nucleus dentatus и olivae inferiores, както и демиелинизация на задните и латералните стълбци на гръбначния мозък (Verbeek DS и съавт. 2004).

1.3.1.3.11. СЦА25

СЦА25 е описана при едно семейство, като се унаследява по АД тип с непълна пенетрантност. Основните клинични прояви включват атаксия, нистагъм, сакадирани очни движения, мускулна хипотония и сензорна невропатия. Възрастта на начало е силно вариабилна от 17 мес. до 39 г., като пациентите са с данни за малкомозъчна атрофия от МРТ. Линкидж анализът свързва тази форма с 2p21-p13, без конкретен ген (Stevanin G и съавт. 2005).

1.3.1.3.12. СЦА26

Установеният локус при СЦА26 е върху 19p13.3, където се намира *EEF2*-генът. Той кодира translation elongation factor 2 (eEF2), който улеснява GTP-зависимата транслокация на peptidy-tRNA от A—(aminoacyl-) частта към P—(peptidyl-)-частта на рибозомите (Ortiz PA и съавт. 2005). Тази форма е с късно начало, като атаксията се асоциират с нистагъм, дизартрия и малкомозъчна атрофия на МРТ.

1.3.1.3.13. СЦА27

СЦА27 се дължи на мутации в *FGF14*- гена, който кодира фибробластен растежен фактор, силно експресиран в клетките на малкия мозък. Освен като растежен фактор, този протеин има отношение за развитието на нервната система, регулация на активността на волтажно-зависимите калциеви канали и на синаптичната пластичност (Smallwood PM и съавт. 1996). СЦА27 е форма с ранно начало, бавна прогресия, при която като допълнителни симптоми се наблюдават орофациални дискинезии, очедвигателни прояви (нистагъм, дисметрични сакади, страбизъм), психиатрични прояви и когнитивни нарушения. От невроизобразяващите изследвания се установяват малкомозъчна атрофия и дегенерация на базалните ганглии (van Swieten JC и съавт. 2003).

1.3.1.3.14. СЦА28

Заболяването е вследствие на мутации в *AFG3L2*- гена, кодиращ AFG3 Like Matrix AAA- митохондриална металопротеаза, необходима за протеиновото процесиране в митохондриите, калциевия импорт и развитието на невроните. Тази метолапротеаза е селективно експресирана в клетките на Purkinje. Предполага се, че

мутациите водят да понижаване на енергийната продукция и от там до клетъчна смърт (Di Bella D и съавт. 2010).

СЦА28 се характеризира с атаксия, птоза, офталмопареза, нистагъм, сакадирани очни движения, патологично оживени СР и дизартрия. МРТ на главен мозък е с данни за малкомозъчна атрофия (Cagnoli C и съавт. 2006 и 2010).

1.3.1.3.15. СЦА30

СЦА30 е относително чиста атаксия с бавна прогресия, с начало в зрялата възраст, свързана с локус 4q34.3-q35.1, където се открива кандидат ген *ODZ3*. За този ген е известно, че кодира трансмембранния протеин teneurin 3, който се експресира в мозъка (Storey E и съавт. 2008).

1.3.1.3.16. СЦА32

СЦА32 е форма, която се свързва с локус 7q32-q33, без да има установен конкретен ген, описана при Китайски пациенти. Клиничните характеристики включват начало преди 40 годишна възраст с атаксия, когнитивен дефицит и азооспермия. МРТ е с данни за малкомозъчна атрофия (Jiang H и 2010).

1.3.1.3.17. СЦА34

СЦА34 се обуславя от мутации в *ELOVL4*-гена. ELOVL Fatty Acid Elongase 4, мембранно-свързан протеин на ендоплазматичния ретикулум участва в биосинтезата на мастните киселини, като катализира първата стъпка от елонгацията на дълговерижните мастни киселини. Всеоще обаче не известен точния механизъм, по който дисфункцията на този протеин води до смущение във функцията на малкия мозък и кожните лезии.

Тази форма е известна още като атаксия с еритрокератодермия, като кожните проблеми най-често изчезват до 24-годишна възраст, а при някои болни може и да отсъстват изобщо. Самата атаксия е с късно начало, като допълнителни прояви са нистагъм, retinitis pigmentosa и отслабени СР (Cadieux-Dion M и съавт. 2014). МРТ е с данни за атрофия на главния, малкия мозък и моста.

1.3.1.3.18. СЦА35

Заболяването е резултат от мутации в *TGM6*-гена, който кодира transglutaminase 6. Глутаминазите са Ca2+- зависими ензими, които свързват полиамините до протеини (Li M и съавт. 2013). СЦА35 е форма с късно начало (около 5-тото десетилетие), която бавно прогресира във времето и включва атаксия, нистагъм, забавени очни сакади, засягане на централния двигателен неврон (псевдобулбарна парези и оживени СР). МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия (Wang JL и съавт. 2010).

1.3.1.3.19. СЦА38

СЦА38 се дължи на мутации в *ELOVL5*-гена, кодиращ ELOVL fatty acid elongase 5, който катализира елонгацията на полинесатурираните мастни киселини. Експресира се в мозъка и ендокринните жлези. Тази форма е чиста и е с късно начало и бавна прогресия. Невроизобразяващите изследвания са с данни за малкомозъчна атрофия (Di Gregorio E и съавт. 2014).

1.3.1.3.20. СЦА39

СЦА39 се свързва с дупликация на 7.5 Mb в областта на дългото рамо на хромозома 11 (q21-22.3), без все още да е известен конкретен ген. СЦА39 е форма с начало в детска възраст, при която атаксията се комбинира със спастицитет в долните крайници, дизартрия, страбизъм, сакадирани очни движения, лека умствена изостаналост и загуба на самостоятелна походка в 4-5 десетилетие от живота. МРТ е с данни за малкомозъчна атрофия и левкоенцефалопатия (Johnson JO и съавт. 2015).

1.3.1.3.21. СЦА40

СЦА40 се свързва с мутации в *CCDC88C*-гена, който кодира Coiled-Coil Domain Containing 88C (още известен като KIAA1509). Предполага се, че мутациите в този ген водят до хиперосфорилация на JNK (c-Jun N-terminal kinase) в клетките с хиперекспресия на CCDC88C. Това заболяване е с късно начало и бавна прогресия, асоциира са с очедвигателни нарушения, дизартрия и патологично оживени СР. Пациентите губят самостоятелната си походка в рамките на 17-18 г. след началото на заболяването. МРТ е с данни за понтоцеребеларна атрофия (Tsoi H и съавт. 2014).

1.3.1.3.22. СЦА41

СЦА41 е форма, обусловена от мутации в *TRPC3*-гена, който кодира рецептор в катйонен канал С3. Дисфункцията на този рецептор води до нарушена калциева хомеостаза. При тази форма се установявя по-изразена локомоторна атаксия, асоциирана с МР данни за атрофия на малкомозъчния вермис (Fogel BL и съавт. 2015).

1.3.1.3.23. СЦА43

СЦА43 се свързва с мутации в *MME*-гена, който кодира мембранна металоендопептидаза (Neprilysin). Тази пептидаза е експресирана в различни тъкани и инактивира различни протеини, като Met- и Leu-енкефалини, ангиотензини 1–9, амилоид-бета (Aβ) и атриален натриуретичен фактор (ANF) и мозъчен натриуретичен фактор (BNP(1–32). Точният механизъм, по който мутациите в този ген водят до невродегенерация, не са напълно изяснени. При СЦА43 атаксията са комбинира със сензомоторна полиневропатия, а МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия (Depondt C и съавт. 2016).

1.3.1.3.24. СЦА45

Тази форма на заболяването се асоциира с мутации в *FAT2*-гена, кодиращ интегрален мембранен протеин FAT атипичен cadherin 2, който има функцията на клетъчен адхезионен протеин. Той участва в мозъчното развитие, като модулира функцията на паралелните влакна. СЦА45 е късна форма, при която атаксията не се асоциира с други клинични прояви, а атрофията е па-изразена за церебеларния вермис (Nibbeling EAR и съавт. 2017).

1.3.1.3.25. СЦА46

Мутации в *PLD3*-гена са отговорни за заболяването. PLD3 катализира хидролизата на клетъчни мембранни фосфолипиди. СЦА46 е форма с късно начало, при която атаксията се комбинира със сензорна аксонна невропатия. Началото е в зряла възраст (Nibbeling EAR и съавт. 2017).

1.3.1.3.26. СЦА47

Тази форма се асоциира с мутации в *PUM1*-гена, кодиращ Pumilio RNA Binding Family Member 1. Това е РНК-свързващ протеин, който играе роля в редица процеси, регулиращи невронната функция. PUM1 се свързва с ATXN1 и подържа нормални нива на ATXN1. Намаленото свързване на PUM1 с ATXN1 води до повишаване на нивата на атаксина с последваща вътреклетъчна преципитация. До голяма степен фенотипите на СЦА тип 1 и 47 се припокриват. СЦА47 е форма с вариабилна възраст на начало- от детска до зряла. При част от засегнатите е налице когнитивен дефицит, епилепсия, спастицитет и зрителни нарушения. Невроизобразяващите изследвания установяват атрофия на малкомозъчния вермис (Wilson BT и съавт. 2015).

1.3.1.3.27. СЦА48

СЦА48 се развива всл. на мутации в *STUB1*-гена, локализиран върху 16p13.3. *STUB1* кодира STIP1 homology и U-box containing protein 1. Освен другите функции този протеин участва в разграждането на ATXN3. СЦА48 се проявява с начало в зряла възраст с атаксия, дизартрия, когнитивен упадък, депресия и тревожност. МРТ на главен мозък е данни за атрофия на задната част на малкомозъчния вермис (Palvadeau R и съавт. 2020).

1.3.2. Автозомно-рецесивни церебеларни атаксии

На този етап не съществува единна класификация на АР церебеларни атаксии.

АР церебеларни дегенерации се дефинират, като заболявания, при които е налице церебеларен моторен синдром със статична, локомоторна атаксия, дисметрия и

адиадохокинезия, нистагъм и дизартрия, асоциирани с церебеларна дегенерация на невроизобразяващите изследвания или, като патологоанатомична находка (Beaudin M и съавт. 2019). При установена мутация в даден ген, тя трябва да е описана в минимум две несвързани помежду си семейства. Изключват се малформативни синдроми и заболявания с комплексен фенотип, при който атаксията е късен или второстепенен белег.

На таблица 4 са представени най-честите АР церебеларни дегенерации с обуславящите ги генетични дефекти и основни клинични характеристики (Чамова Т и съавт. 2017).

Таблица 4. Клинични характеристики и генетични дефекти при АР НМА (Date H и съавт. 2001; Le Ber I и съавт. 2004; Beaudin M и съавт. 2017).

Заболяване	Ген	OMIM	Начало	Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания
Атаксия телангиектазия (АТ)	*ATM*	208900	Детска възраст	Телангиектазии, окуломоторна апраксия, фотосензитивност, имунен дефицит, повишен риск от неоплазми, повишени нива на α-fetoprotein, церебеларна атрофия
Атаксия телангиектазия подобни заболявания (ATLD)	*MRE11*	604391	Детска възраст	Окуломоторна апраксия, МР данни за церебеларна атрофия
ATLD2	*PCNA*	615919	Детска възраст	Телангиектазии, намален слух, фотосензитивност, когнитивен дефицит, нисък ръст, МР данни за церебеларна атрофия
Атаксия окуломоторна апраксия 1 (АОА1)	*EAOH APTX*	208920	Детска възраст	Окуломоторна апраксия, когнитивен дефицит, хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия, церебелара атрофия
АОА2	*SETX*	606002	Юношеска възраст	Полиневропатия, пирамидни белези, окуломоторна апраксия, тремор на главата, дистония, повишени нива на α-fetoprotein, церебеларна атрофия
АОА3	*PIK3R5*	615217	Юношеска възраст	Окуломоторна апраксия, сензомоторна полиневропатия, МР данни за церебеларна атрофия
АОА4	*PNKP*	616267	Детска възраст	Дистония, окуломоторна апраксия, полиневропатия, когнитивен дефицит, МР данни зе церебеларна атрофия
Церебротендинозна ксантоматоза (CTX)	*CYP27A1*	213700	Детска възраст	Деменция, парези, сухожилни ксантоми, атеросклероза, катаракти, повишени нива на cholestanol, МР данни за церебеларна атрофия, церебеларна и церебрална левкоенцефалопатия
Атаксия с дефицит на витамин Е	*TTPA*	277460	Юношеска възраст	Retinitis pigmentosa, титубация на главата, ниски серумни нива на витамин Е, МР данни за атрофия на гръбначния мозък, липса на малкомозъчна атрофия

(AVED)				
Болест на Friedreich (FRDA)	*FXN*	229300	Детска-юношеска възраст	Пирамидни белези в положителен рефлекс на Babinski, сколиоза, хипетрофична кардиомиопатия, сетивна аксонна невропатия, МР данни за атрофия на гръбначния мозък, липса на малкомозъчна атрофия
АР спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	*SACS*	270550	Неонатална или детска възраст	Спастична парапареза, pes cavus, МР данни за церебеларна атрофия, линеарни хипоинтензни лезии на T2 в pons
Спиноцеребеларна атаксия с аксонна невропатия 1 (SCAN1)	*TDP1*	607250	Юношеска възраст	Периферна аксонна сензомоторна полиневропатия, дистална мускулна атрофия, хиперхолестеролемия, МР данни за церебеларна атрофия
Cayman атаксия	*ATCAY*	601238	Неонатално	Изоставане в психомотороното развитие, хипотония, страбизам, МР данни за церебеларна хипоплазия
Сензорна атаксия, невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO) и митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS/SCAE)	*POLG1*	607459	Зряла възраст Детска или юношеска възраст	SANDO- сензорна атаксия, офталмопареза, миоклонус, птоза, МР данни за церебеларна атрофия, лезии в бялото мозъчно MIRAS- церебеларна и сензорна атаксия, епилепсия, мигрена, миоклонус, МР лезии в балото мозъчно вещества на малкия мозък и thalamus
Desequilibrium syndrome, Церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1)	*VLDLR*	224050	Неонатално	Непрогресираща церебеларна атаксия, умствено изоставане, хипотония, страбизъм, походка на четири крака, МР данни за хипоплазия на долната част на cerebellum, пахигирия
Церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 2	*WDR81*	610185	Неонатално	Походка на четири крака, когнитивен дефицит, МР данни за хипоплазия на малкия мозък и corpus callosum

(CAMRQ2)				
CAMRQ3	*CA8*	613227	Неонатално	Леко умствено изоставане, походка на четири крака, МРТ данни за церебеларна атрофия и лезии в бялото мозъчно вещество
CAMRQ4	*ATP8A2*	615268	Неонатално	Когнитивен дефицит, походка на четири крака, МРТ данни за церебеларна атрофия
Спиноцеребеларна атаксия с начало в ранна детска възраст (IOSCA/MTDPS7)	*C10orf2*	271245	Неонатално	Атетоза, хипотония, оптична атрофия, офталмоплегия, начален слух, епилепсия, хипогонадизъм, чернодробно засягане, МРТ данни за умерена атрофия на мозъчния ствол и cerebellum
Синдром Marinesco-Sjogren (MSS)	*SIL1*	248800	Детска възраст	Катаракти, умствено изоставане, миопатия, нисък ръст, МР данни за церебеларна атрофия
Дилатативна кардиомиопатия с атаксия (DCMA/MGCA5)	*DNAJC19*	610198	Неонатално	Дилатативна кардиомиопатия, непрегресираща церебеларна атаксия, умствено изоставане, дисгенезия на тестисите, анемия, повишен уринна 3-methylglutaconate acid, infantile onset
АР церебеларна атаксия 1 (ARCA1)	*SYNE1*	612016	Зряла възраст	Чиста церебеларна атаксия, когнитивен дефицит, пирамидни белези, МРТ данни за церебеларна атрофия
ARCA2	*ADCK3 (CABC1)*	612780	Детска възраст	Намалена толерантност при физически натоварвания, епилепсия, миоклонус, когнитивен дефицит, МРТ данни за церебеларна атрофия, глиозни фокуси
ARCA3	*ANO10*	613728	Юношеска или зряла възраст	Когнитивен дефицит, нистагъм надолу, МРТ данни за церебеларна атрофия
Пристъпи, глухота, атаксия, умствено изоставане, електролитен дисбаланс (SeSAME)	*KCNJ10*	612780	Неонатално	Епилепсия, намален слух, умствено изоставане, тубулопатия, електролитен дисбаланс, МРТ без церебеларна атрофия
Комбинирана церебеларна и периферннинервна атаксия, глухота и захарен диабет	*DNAJC3*	616192	От детска до зряла възраст	Захарен диабет, засягане на централния двигателен неврон, глухота, МРТ данни за генерализирана супра- и нфратенториална атрофия

(ACPHD)				
Атаксия с хипогонадизъм	*RNF216*	212840	От детска до зряла възраст	Хипогонадотропен хипогонадизъм, деменция, хорея, МРТ данни за церебрална и церебеларна атрофия
Спастична атаксия 4 (SPAX4)	*MTPAP*	613672	Детска възраст	Спастична парапарези, оптична атрофия, когнитивен дефицит
PHARC	*ABHD12*	612674	Юношеска възраст	Сензомоторна полиневропатия, катаракти, намален слух, МРТ данни за вариабилна церебеларна атрофия
Спиноцеребеларна атакси-АР (SCAR11)	*SYT14*	614229	Зряла възраст	Изоставане в психомоторното развитие, МРТ данни за церебеларна атрофия
SCAR13	*GRM1*	614831	Неонатално	Когнитивен дефицит, пирамидни белези, нисък ръст, епилептични пристъпи, МР данни за церебеларна атрофия
Salih атаксия/SCAR15	KIAA0226	615705	Детска възраст	Епилепсия, умствено изоставане, МР данни за липса на церебеларна атрофия
SCAR7	*TPP1*	609270	Детска възраст	Пирамидни белези, засягане на задните сталбци на гр. Мозък, тремор, МРТ данни за церебеларна и понтинна атрофия
SCAR18	*GRID2*	616204	Неонатално	Изоставане в психомоторното развитие, ретинална дистрофия, МРТ данни за церебеларна атрофия
SCAR16	*STUB1*	615768	Вариабилна	Пирамидни белези, невропатия, хипогонадизам, МРТ данни за церебеларна атрофия
SCAR12	*WWOX*	614322	Неонатална до детска възраст	Епилепсия с ГТКП, умствено изоставане, спастицитет, МРТ данни за церебрална и церебеларна атрофия
SCAR20	*SNX14*	616354	Неонатално	Умствено изоставане, намален слух, макроцефалия, дисморфизъм, МР данни за церебеларна атрофия
SCAR17	*CWF19L1*	616127	Неонатално	Умствено изоставане, МРТ данни за церебеларна хипоплазия
LIKNS/SCAR19	*SLC9A1*	616291	Детска възраст	Глухота, МРТ данни за вермисна атрофия
SCAR2	*PMPCA*	213200	Неонатално	Непрогресираща церебеларна атаксия, когнитивен дефицит, нисък ръст, МРТ данни за церебеларна атрофия

SCAR21	*SCYL1*	616719	Детска възраст	Чернодробна недостатъчност, периферна невропатия, лек когнитивен дефицит, МРТ данни с церебеларна атрофия, изтъняване на n. opticus
SCAR22	*VWA3B*	616948	Зряла възраст	Когнитивен дефицит, пирамидни белези, МРТ данни за церебеларна атрофия и тънък corpus callosum
SCAR23	*TDP2*	616949	Детска възраст	Тонични пристъпи, когнитивен дефицит, дисморфизъм
SCAR24	*UBA5*	617133	Детска възраст	Катаракти, периферна невропатия, МРТ данни за церебеларна атрофия
Церебеларна атаксия с умствено изоставане	*THG1L*	-	Детска възраст	Изоставане в психомоторното развитие, пирамидни белези, МРТ данни за вермисна хипоплазия

Таблица 5. Други АР заболявания с водеща атаксия, влизащи в диференциалната диагнози на АР НМА (Beaudin M и съавт. 2017).

Заболяване	Ген	OMIM	Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания
Абеталипопротеинемия	*MTTP*	200100	Нарушена чревна резорбция на мазнини, хиперхолестеролемия, хипотриглицеридемия, акантоцитоза, Friedreich-подобна атаксия, неонатално начало, липса на церебеларна атрофия на МРТ
Niemann Pick тип B	*SMPD1*	607608	Хепатоспленомегалия, интерстициално засягане на белите дробове, дислипидемия, атаксия, изоставане в НПР, тромбоцитопения
Niemann Pick тип C	*NPC1* *NPC2*	257220 607625	Вертикална супрануклеарна офталмоплегия, атаксия, хепато-, спленомегалия, вариабилна възраст на начало, церебеларна и церебрална атрофия и лезии в бялото мозъчно вещество на МРТ
Болест на Refsum	*PAHX*	266500	Retinitis pigmentosa, полиневропатия, атаксия, хиперпротеинорахия, аносмия, намален слух, ихтиоза, начало в юношеска възраст, повишена фитанова киселина в серума, без МРТ данни за церебеларна атрофия

Късна форма на GM2 ганглиозидоза (Tay-Sachs, Sandhoff)	*HEXA* *HEXB*	272800 268800	Атаксия, дизартрия, когнитивен дефицит, екстрапирамидни прояви, зряла възраст на начало, МРТ данни за церебеларна атрофия
SPARCA1/алелен на SCA5	*SPTBN2*	615386	Атаксия, когнитивен дефицит, окуломоторни нарушения, начало в ранна детска възраст, церебеларна атрофия
SPAX5/алелен на SCA28	*AFG3L2*	614487	Атаксия, спастицитет, окуломоторна апраксия, миоклонична епилепсия, невропатия, дистония, оптична атрофия, начало в детска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия
Boucher-Neuhauser/ Синдром на Gordon Holmes	*PNPLA6*	215470	Атаксия, хипогонадотропен хипогонадизъм, хореоретинална дистрофия, оживени СР, начало в детска възраст, МРТ данни за церебеларна и понтинна атрофия
Синдром на Gillespie /алелен на SCA15/29	*ITPR1*	206700	Непрогресираща церебеларна атаксия, хипоплазия на ириса, когнитивен дефицит, неонатално начало МРТ данни за прогресираща церебеларна атрофия
SPAX2/SPG58	*KIF1C*	611302	Спастична парапареза, церебеларна атаксия, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за лезии в бялото мозъчно вещество на capsula interna
SPG7	*SPG7*	607259	Спастицитет, пирамидни белези, атаксия, оптично невропатия, птозис, начало в юношеска или зряла възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия
SPG5	*CYP7B1*	270800	Спастицитет, церебеларна и сензорна атаксия, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за лезии в бялото мозъчно вещество
SPG11	*KIAA1840*	604360	Спастицитет, атаксия, когнитивен дефицит, сензомоторна полиневропатия, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за тънък corpus callosum и лезии в шийния миелон
SPG46	*GBA2*	614409	Церебеларна атаксия, спастична дизартрия, лек когнитивен дефицит, глухота, катаракти, начало в детска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия и тънък corpus callosum
Вродено нарушение на гликозилирането тип 1A	*PMM2*	212065	Изоставане в психомоторното развитие аксиална хипотония, абнормни очни движения периферна невропатия, конгенитално начало, МРТ данни за церебеларна хипоплазия
LBSL	*DARS2*	611105	Церебеларна атаксия, тремор, спастицитет, задностълбцова атаксия, аксонна невропатия, начало

			от детска до зряла възраст, МРТ данни за лезии в бялото мозъчно вещество, мозъчния ствол и гръбначния мозък
Дефицит на митохондриален комплекс IV	*COX20*	220110	Церебеларна атаксия, дистония, сензорна аксонна невропатия, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия
Ацерулоплазминемия	*CP*	604290	Диабет, деменция, церебеларна атаксия, дегенерация на ретината, късно начало, МРТ данни за хипоинтензни лезии в thalamus, базални ганглии и nucleus dentatus
Невродегенерация с натрупване на желязо тип 2А и 2В	*PLA2G6*	256600	Церебеларна атаксия, изоставане в психомоторното развитие, психични прояви, аксонна сензомоторна полиневропатия, начало от ранна деткса да юношеска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия и натрупване на желязо globus pallidus
Синдром на Poretti-Botshauser	*LAMA1*	615960	Непрогресираща атаксия, изоставане в психомоторното развитие, начало в ранна детска възраст, МРТ данни за церебеларна дисплазия с кисти.
Задностълбцова атаксия с retinitis pigmentosa	*FLVCR1*	609033	Дегенерация на задните стълбци, retinitis pigmentosa, Начало в детска възраст, МРТ данни за сигнални абнормности в шийния миелон
Невронални цероид липофусцинози	*CLN5* *CLN6*	256731 601780	Изоставане в психомоторното развитие, епилептични пристъпи, зрителни нарушения, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за церебрална или церебеларна атрофия
Синдром на натрупване на сиалова киселина	*SLC17A5*	604369 269920	Хипотония, церебеларна атаксия, умствено изоставане, начало от неонатална до зряла възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия и демиелинизация
Синдром на Joubert	*AHI1, ARL13B, CC2D2A*		Атаксия, хипотония, неонатални дихателни нарушения, умствено изоставане, нефронофтизис, конгенитално начало, МРТ данни за агенезия на церебеларния vermis
Болест на Hartnup	*SLC6A19*	234500	Пелагра, церебеларна атаксия, психоза, аминоацидурия, ранно начало
Детска атаксия с хипомиелинизация на централната нервна система (Vanishing white matter disease)	*elF2B*	603896	Церебеларна атаксия със спастицитет, бърза прогресия след травма на главата или фебрилитет, начало от ранна детска до зряла възраст, МРТ данни за левкоенцефалопатия
L-2-Хидроксиглутарова ацидурия	*L2HGDH*	236792	Изоставане в психомоторното развитие, епилепсия, макроцефалия, церебеларна атаксия, начало

			в ранна детска възраст, МРТ данни за подкорова левкоенцефалопатия и церебеларна атрофия
GOSR2-свързана миоклонични епилепсия	*GOSR2*	614018	Атаксия, миоклонична епилепсия, повишена креатин киназа, начало в ранна детска възраст, МРТ данни за церебеларна и церебрална атрофия
Тремор-атаксия с централна хипомиелинизация	*POLR3A*	607694	Тремор, церебеларна атаксия, когнтивен упадък, засягане на централния двигателен неврон, начало в датска възраст, МРТ данни хипомиелинизация, церебеларна атрофия и тънък corpus callosum
Рецесивен синдром на Behr	*OPA1*	210000	Оптична атрофия, периферна невропатия, гастроинтестинални симптоми, начало в ранна детска или детска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия
Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и церебелум (H-ABC)	*TUBB4A*		Тремор, церебеларна атаксия, засягане на централния двигателен неврон, начало в датска възраст, МРТ данни за хипомиелинизация, атрофия на базалните ганглии и малкия мозък

По-подробно ще бъдат представени формите, които се срещат в България.

1.3.2.1.Болест на Friedreich

Болестта на Friedreich ataxia (FRDA) е най-честата наследствена атаксия, като в Европа се среща средно 1 на 40 000 човека (Cossee M и съавт. 1997; Delatycki MB и съавт. 2019). В Европа е налице широка вариация в болестността от 1 на 20 000 в Югозападна Европа до 1 на 250 000 в Северна и Източна Европа (Vankan P 2013).

FRDA се дължи на хомозиготна или двойна хетерозиготна мутация на във *FXN*-гена (Campuzano V и съавт. 1996). Приблизително 96% от болните са хомозиготни носители на патологична експанзия GAA в интрон 1 на гена (Galea CA и съавт. 2016). Нормалният брой на GAA повторите е до 36, като при болните те варират от 56 до 1300, като тежестта на заболяването е по-изразена при по-големите експанзии. При 1-3% от пациентите са двойни хетерозиготи с налице на точкова мутация или делеция по единия алел (Cook A и съавт. 2017).

FXN- генът включва 5 екзона, а кодираният от него протеин- фратаксин се състои от 210 аминокиселини (Campuzano V и съавт. 1996). N-терминалният край е отговорен за функцията на митохондриите, докато силно консервативният С-край е активният (Martin JB и съавт. 1999). Динамичните мутации нарушават процесите на транскрибция, редуцират иРНК, респ. и нивата на протеина (Kaplan J и съавт. 1999). Точковите мутации в гена, пък водят до стоп кодон със синтез на нефункционален и бързо разграждащ се протеин.

Фратаксинът се синтезира в цитоплазмата, като прекурсор и се транспортира в митохондриите, където се транформира в активна форма от митоходниална пептидаза (Branda SS и съавт. 1999). Нарушената функция на тази пептидаза може да наруши съзряването на фратаксина и да доведе да клинични прояви, близки до тези на болестта на Friedreich.

Митохондриалната дисфункция е един от основните патогенетичните механизми при болестта на Friedreich. Фратаксинът се локализира в матрикса и вътрешната митохондриална мембрана (Koutnikova H и съавт. 1997). В митохондриите на кардиомиоцитите са установени високи нива на желязо, както и намалена ензимна активност (субединици на комплекси I, II, III от дихателната верига). Подобни промени са налице и в невроните. Детайлни функционални изследвания установяват, че фратаксинът заедно с други митохондриални протеини регулират активния транспорт

на желязо през митохондриалната мембрана. Високите концентрации на желязо повишават нивата на свободните радикали, водейки до митохондриална увреда и апоптоза (Chamberlain S и съавт. 1988). При изследвания на скелетни мускули на болни са редуцирани нивата на АТФ. Повишените нива на желязо в митохондриите при пациентите не води до промени в нивата на желязо и феритин в серума.

Патологоанатомичните изследвания при пациентите с АФ установяват, че гръбначният мозък е с редуциран обем на задните и странични стълбове, дегенерация и глиоза в задните стълбци, по-изразена във fasciculus gracilis, спиноцеребеларните пътища, задните коренчета и пирамидните пътища дистално след прекръстосването им в продълговатия мозък, при относително съхранени проксимални структури. Налице са дегенеративни промени и намален брой на големите неврони в спиналните ганглии, клетките в колоната на Clarke в задните рога на гръбначния мозък, nucleus dentatus и ядрата на VIII, X и XII ЧМН. Установява се дегенерация на дебеломиелинизираните нервни влакна при относително съхранени немиелинизирани влакна (Koeppen AH, 2011). Сърдечното засягане включва хипертрофична кардиомиопатия с железни отлагания в миоцитите и миокардиофиброза (Koeppen AH, 2016).

Основните клинични прояви при болестта на Friedreich са резултат от засягането на централната, периферната нервна система, сърцето и ендокринния панкреас (Георгиев Ив и съавт. 1990; Aicardi J 1992; Cook A и съавт. 2017; Божинова 2007; 2012; 2021).

Заболяването се класифицира като класическа и атипични форми с късно начало- след 25 г. и много късно начало след 40 г. При атипичните форми системните прояви, като кардиомиопатия, диабет и скелетни деформации се срещат по-рядко (Bürk K, 2017).

Болестта на Friedreich е бавно прогресиращо заболяване с начало при класическия вариант в детско-юношеската възраст (средна възраст 15.5 г., SD 8 г.) със статична и локомоторна атаксия, с комплексна генеза, всл. периферна сензорна невропатия, дегенерация на задните стълбци на гръбначния мозък, малкомозъчна и вестибуларна дисфункция (Dürr A 1996). Загубата на самостоятелна походка се наблюдава средно около 11-15 г. след началото на заболяването, най-често в третото десетилетие (Cook A и съавт. 2017; Никоевски Н 1998).

Налице са дизартрия, арефлексия (запазените сухожилни рефлекси не изключват АФ), дистална мускулна слабост, хипотрофии и деформитети, по-изразени в долните крайници, смутена дълбока сетивност.

При около 20% от болните се установява намаление на зрението, всл. на оптична атрофия. Чести са окуломоторните нарушения, като нарушена фиксация, square-wave jerks, както и погледно провокиран нистагъм (Cook A и съавт. 2017).

Установява се прогресивно намаление на слуха. Нарушено е слуховото процесиране на централно ниво, което се установява в рамките на смутените м.с.СЕП (Rance G и съавт. 2010).

Автономните нарушения са по-изразени в долните крайници.

Императивните позиви за уриниране се наблюдават при 23-41% от засегнатитите и вероятно са вследствие от пирамидната увреда (Cook A и съавт. 2017).

Дисфагия се установява в по-напредналите стадии на заболяването, водеща до аспирационни пневмонии (Dürr A 1996).

Налице са леки когнитивни нарушения, засягащи различни домени, като екзекутивните функции, вниманието, работната памет и зрително-пространствените възприятия (Nieto A и съавт. 2012).

От системните прояви хипертрофична кардиомопатия се установява преди 40-годишна възраст. ЕКГ при пациентите с болестта на Friedreich е с данни за реполяризационни абнормности, като негативна Т-вълна, депресия или елевация на ST-сегмента. Типичните ехокардиографски находки включват левокамерна хипертрофия и повишен диаметър на септума и задната стена. При около 20% ФИ е редуцирана и продължава да намалява в хода на заболяването (Cook A и съавт. 2017).

Захарен диабет е налице при 8-49% от болните. По-ранното начало и по-дългата прогресия се асоциира с повишен риск от захарен диабет, който може да започне остра с кетоацидоза.

Сколиозата и деформитетите на ходилата (pes cavus, палец чукче, pes planus) се много типични прояви (Tsirikos AI и съавт. 2012).

За поставяне на диагнозата основно значение имат неврологичния, соматичния статус, неврофизиологичните изследвания и генетичните тестове.

Диагностичните критерии за AF (по A. Harding) се разделят на следните групи (Harding A 1981):

1. Основни критерии, наблюдавани при над 95% от случаите

- Автозомно-рецесивно унаследяване
- Начало преди 25 г. възраст
- Прогресираща атаксия на крайниците и походката
- Липсващи коленни и Ахилови рефлекси

- Естензорен плантарен отговор (рефлекс на Babinski)
- Скорост по двигателните влакна на n. medianus > под 40 m/s
- Ниски или липсващи СНАП

2. Допълнителни критерии, наблюдавани при > 65% от случаите

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

3. Други критерии, наблюдавани при < 50% от случаите

- Нистагъм
- Оптична атрофия
- Глухота
- Дистална слабост и амиотрофия
- Pes cavus
- Захарен диабет

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

Характерна особеност при болните с АФ е аксонната сензорна невропатия (Peyronnard JM 1976), при която L Santoro и съавт. установяват обратна корелация между по-големия брой на GAA повторите и:

- по-ниска А на СНАП на n. suralis и n.medianus
- по-малък брой големи влакна>7 μm от биопсията на n. suralis

Скоростта на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви е незначително забавена или е в нормални граници (Peyronnard JM 1976; Bouchard JP 1979). В хода на заболяването не се наблюдава изразена динамика на ЕНГ параметрите. (Santoro L 1999).

По отношение на евокорaните потенциали се установяват:

- ЗЕП- прогресиращо нарастване на латенции и намаление на амплитудите в хода на заболяването
- М.с. СЕП- нарушена организация с ниска амплитуда на потенциал V и удължени междупикови латенции (Bogacz J 1984)
- ССЕП – с удължено централно проводно време (N13-N20 междупикови латенции), (Mondelli M 1992)

При транскраниална магнитна стимулация централното моторно време на провеждане от малките мускули на ръцете е удължено, а А на МЕП- снижена и тези промени прогресират в хода на заболяването (Cruz-Martínez A 1997).

Основните заболявания, които влизат в диференциалната диагноза на АФ са (Bürk K, 2017):

- Атаксия с дефицит на витамин Е
- Атаксия с дефицит на коензим Q 10
- Спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS)
- Атаксия окуломоторна атаксия тип 1 и 2
- Атаксия телангиектазия
- Митохондриални атаксии, всл мутации в POLG- гена
- Аß-липопротеинемия
- Болест на Refsum
- Късна форма на болест на Tay-Sachs
- Церебротендинозна ксантоматоза
- Наследствени сетивни и моторни невропатии

Предвид мултиситемното засягане на този етап терапията е симптоматична и изисква мултидисциплинарен подход.

Група от АР атаксии, обусловени от нарушена ДНК репарация, нарушения в РНК терминирането или матурацията, са описани през последните 15 г (Mariani LL и съавт. 2017): **AOA1, AOA2, AT и атаксия-телангиектазия подобен синдром.**

1.3.2.2.Атаксия-телангиектазия (АТ)

Атаксия-телеангиектазия (А-Т) или синдромът на Louis Bar е мултисистемно невродегенеративно заболяване, което съчетава атаксия, окулокутанни телеангиектазии, имунен дефицит с чести инфекции на горните дихателни пътища и белия дроб, радиочувствителност, преждевременно стареене и повишен риск от развитие на злокачествени новообразувания (Rothblum-Oviatt и съавт. 2016).

Заболяването е обусловено от мутации в *ATM* гена върху 11q22.3 (MIM 208900), кодиращ серин-треонин киназа с основна роля в процесите на ДНК репарация (Perlman SL и съавт. 2012). В клетъчни култури от пациенти с А-Т се установява чувствителност

към йонизираща радиация, хромозомна нестабилност, скъсени теломери и дефектна ДНК репарация (Derheimer FA и съавт. 2010; Shiloh Y и съавт. 2001 и 2003).

Заболяемостта за А-Т се оценява на 1–9/ 100,000, като болестността варира между 1/300,000 и 1/40,000 (Swift M и съавт. 1986).

На базата на клиничното протичане А-Т се класифицира в две основни форми- класическа и вариант (таблица 6).

Класическият фенотип е следствие от безсмислени мутации в *ATM*-гена, при които напълно липсва функционален протеин (Stewart GS и съавт. 2001; Verhagen MM и съавт. 2012). Той се характеризира със статична и локомоторна атаксия с начало между 1 и 4 г., след нормално ранно моторно развитие. Децата прохождат навреме, но развиват постепенно атаксия, дизартрия и окуломоторна апраксия (Crawford TO 1998; Тодорова Д и съавт. 2007; Verhagen MM и съавт. 2009). Поради факта, че в първите 4-5 г. клиничните прояви на атаксия не прогресират съществено, тези болни биват нерядко диагностицирани с атаксична форма на детска церебрална парализа (Boder E 1985). Впоследствие нарушената координация се засилва във времето до степен в началото на второто десетилетие пациентите с класическия фенотип да загубят самостоятелна походка (Crawford TO 1998). Окулокутанните телангиектазии се появяват няколко години след началото на атаксията (Pearson TS 2016), но липсата им не е изключващ критерий за заболяването. Понякога телангиектазии се наблюдава по кожните области, изложени на слънце- лице и уши. Във всяка една възраст болните с А-Т могат да развият неволеви движения- хорея, атетоза, дистонии, миоклонии, тремор (Shaikh AG и съавт. 2013; Pearson TS 2016). В по-редки случаи могат да се наблюдават хипо-, брадикинезия и хипомимия (Boder E 1985; Hoche F и съавт. 2012).

Хипо- до арефлексия, прогресираща от дистално към проксимално се установява при пациентите с А-Т (Kwast O и съавт. 1990), вкл. на аксонен тип периферно-стволова увреда на периферните нерви.

Очедвигателните смущения при болните с А-Т включват: окуломоторна апраксия, хоризонтален и ротаторен нистагъм, хипометрични сакади, сакадни интрузии, страбизъм (Lewis RF и съавт. 1996; Shaikh AG и съавт. 2009).

При пациентите с А-Т се установяват когнитивни дефицити още в детска възраст, но се задълбочават с времето, като предимно са засегнати невербалната памет, смятането и екзекутивните функции (Schmahmann JD и съавт. 1998).

Около 2/3 от болните имат имунен дефицит с ниски нива на имуноглобулините (IgG, IgA, IgM и IgG подкласове), невъзможност да образуват антитела след

приложението на живи ваксини и инфекции и лимфопения с по-тежко засягане на Т-лимфоцитите (Nowak-Wegrzyn A и съавт. 2004). Синопулмоналните имфекции са чести още от ранна детска възраст, като част от болните развиват и автоимунни или хронични възпалителни заболявания, като следствие от имунния дефицит, а не поради липсата на ATM протеин.

Повишеният риск от неоплазми при пациентите под 20 г. включва предимно левкемии и лимфоми (Колева М и съавт. 2017), докато при възрастните пациенти се диагностицират и солидни тумори (млечна жлеза, черен дроб, стомах, хранопровод), (Reiman A и съавт. 2011).

Други прояви включват изоставане в растежа, гонадна атрофия, изоставане в половото развитие и инсулинорезистинтин диабет (Nissenkorn A и съавт. 2016).

Леталният изход настъпва най-често до 30 годишна възраст, всл. на дихателна недостатъчност или онкологични заболявания (Crawford TO и съавт. 2006).

Основни невропатологични характеристики на класическата форма на А-Т са дифузна дегенерация или атрофия на малкомозъчния вермис и хемисферите, с ангажиране на клетките на Purkinje и в по-малка степен гранулозните клетки (Sahama I. И съавт. 2014). При провеждане на МРТ на главен мозък в ранна детска възраст, не се установяват патологични промени (Hoche F и съавт. 2012), но с прогресията на заболяването е налице дифузна малкомозъчна атрофия (Sahama I и съавт. 2014), като не се устновява корелация между образната находка и тежестта на атаксията. В допълнение при по-възрастни болни се установяват лезии в бялото мозъчно вещество, вкл. депозити от хемосидерин и телангиектатични дълбоки съдове (Lin DD и съавт. 2014).

ЕНГ е с данни за аксонна сензомоторна полиневропатия (Verhagen MM и съавт. 2009).

Вариантът на А-Т се характеризира с по-късно начало, по-бавна прогресия и/или непълен фенотип. Мутациите, обусляващи тази форма, са погрешносмислени (missense) или splice site, като при тях се синтезира определено количество ATM протеин с остатъчна функция. Неволевите екстрапирамидни хиперкинези са по-изразени от атаксията при варианта на А-Т, като при част от болните атаксия изобщо липсва (Verhagen MM и съавт. 2009; Saunders-Pullman R и съавт. 2012; Чамова Т и съавт. 2019). Хореоатетоза (Boder E 1968) или комбинация от дистония, хорея и миоклонус са най-често установяваните при тези болни (Woods CG и съавт. 1992; Verhagen MM и съавт. 2012). Те засягат предимно лицето, шията и горните крайници.

При голяма част от болните се установява статичен или постурален тремор (Verhagen MM и съавт. 2009).

Saunders-Pullman R и съавт. представят 35 пациенти от инбредна група канадски менонити с дистония-тремор синдром с преобладаващо ангажиране на шията и горните крайници, с начало между 1 и 20 г. (Saunders-Pullman R и съавт. 2012). При част от засегнатите е била налична и нестабилна походка в детството, която не се наблюдава впоследствие. В някои случай дистонията е толкова тежка до степен да се наблюдава каптокормия (Paucar M. и съавт. 2018). Въпреки, че неврологичното засягане е по-леко и предимно с характер на екстрапирамидни хиперкинези, честотата на злокачествените заболявания е по-висока в сравнение с тази в общата популация (Saunders-Pullman R и съавт. 2012).

Schon K. и съавт. описват най-голямата кохорта от пациенти с вариант на A-T, при които началото е предимно през първото десетилетие, по-рядко във второто (Schon K и съавт. 2019). Диагнозата е поставена между 1 и 20 г. след началото на оплакванията. Засегнатите са разделени на три основни групи в зависимост от водещия фенотип: 1. пациенти с церебеларна атаксия и/или полиневропатия, без или с минимални екстрапирамидни прояви; 2. болни с атаксия, полиневропатия и екстрапирамидни прояви; 3. пациенти с водещи екстрапирамидни прояви. Системните прояви са много леки, но рискът от неоплазми е значително повишен.

Окуломоторната апраксия не е типична при тези болни (Verhagen MM и съавт. 2009).

Окулокутанни телангиектазии се откриват при около 50% от пациентите с вариант на A-T (Verhagen MM и съавт. 2009). Ендокринните и пулмологични прояви са изключително рядки при тази форма. При малка част от болните се установяват намалени нива на IgG2 и IgG4, като рядко може да има анамнеза за по-чести инфекции на горните дихателни пътища в тази група.

При около 30% от засегнатите са налице ЕНГ промени в рамките на сеномоторна полиневропатия, по-рядко с данни и за увреда на периферния двигателен неврон (Verhagen MM и съавт. 2009; Schon K и съавт. 2019).

Невроизобразяващите изследвания могат да бъдат нормални, но се установяват и церебеларна атрофия, лезии в бялото мозъчно вещество, микрохеморагии в част от случаите (Verhagen MM и съавт. 2009; Saunders-Pullman R и съавт. 2012; Schon K и съавт. 2019).

Родствениците на болните, носители на една мутация, са с повишен риск от карцином на млечната жлеза, гастроинтестиналния тракт и исхемична болест на сърцето (van Os NJ и съавт. 2016; van Os NJH и съавт. 2017), което налага системното им проследяване.

Повишени нива на α-фетопротеин в серума се установяват и при двете форми на A-T (Verhagen MM и съавт. 2009).

Таблица 6. Сравнително представяне на класическата форма и варианта на атаксия- телангиектазия.

Класическа форма на А-Т		**Вариант на А-Т**
1-5 г.	Начало	0-34 г.
Статична и локомоторна атаксия	Начални симптоми	Разнообразни- хореоатетозни хиперкинези, тремор на покой
+	Атаксия	+/-
+	Церебеларна дизартрия	+/-
+	Окуломоторна апраксия	+/-
+	Нистагъм	+/-
+/-	Хореични и дистонни хиперкинези	+
+/- (25%)	Миоклонус	+/-
+	Тремор	+
8-10 г.	Загуба на самостоятелна походка	Широка вариация
+ около 6 г.	Очни и кожни телангиектазии	Рядко
Изоставане в растежа Липса на вторични полови белези Захарен диабет	Ендокринни нарушения	Рядко забавено полово развитие
Т-клетъчни левкемии, В- лимфоцитни лимфоми, тумори на	Злокачествени	Т-клетъчни левкемии, В- лимфоцитни лимфоми, тумори

млечната жлеза, яйниците, стомаха, меланоми и т.н.	новообразувания	на млечната жлеза, яйниците, стомаха, меланоми и т.н.
Дефицит на IgA, IgG2 и IgG4	Имунен дефицит	Намалени нива на IgG2 и IgG4
+	Рестриктивен тип дихателна недостатъчност	-
+	Повишен α-фетопротеин	+
Аксонална сензомоторна полиневропатия	ЕМГ	Аксонална сензомоторна полиневропатия Преднорогова увреда
Малкомозъчна атрофия	МРТ на главен мозък	Нормален до малкомозъчна атрофия с по-изразено засягане на vermis

Диагнозата се поставя на базата на клиничния фенотип, ЕНГ изследвания, МРТ на главен мозък, имунологичните изследвания и изследването на серумен алфа-фетопротеин.

Диференциална диагноза

При класическата форма на А-Т в съображение влизат детската церебрална парализа, болест на Friedreich, AOA1, AOA2 и атаксия с дефицит на витамин Е (таблица 7).

При варианта на А-Т основна диференциална диагноза следва да се прави с есенциален тремор и дистонии.

Лечение и грижи

Може да се използват симптоматични средства за лечение на екстрапирамидните (amantadine and 4-aminopyridine), които са с вариабилен ефект (Shaikh AG и съавт. 2009). Важно значение има ранната физиотерапия за профилактика на ставните контрактури. При болните с имунен дефицит се препоръчва приложение на антравенозни имуноглобулини (Nowak-Wegrzyn et al 2004).

При пациентите с А-Т, независимо от техния вариант, от съществено значение е системното проследяване за неоплазми.

Таблица 7. Синдроми на атаксия, асоциирани с неволеви екстрапирамидни движения (Pearson TS и съавт. 2016).

	Неволеви движения						
Заболяване	Ген	Дистония	Хорея	Миоклонус	Постурален тремор	Други клинични прояви	Лабораторни находки
Атаксия телангиектазия	*ATM*	++	++	++	++	Имунен дефицит, повишен риск от злокачествени новообразувания, окуломоторна апраксия, телангиектазия	Повишен серумен алфафетопротеин (AFP) и CEA, дефицит на IgG (подкласове 2 и 4)
Атаксия окуломоторна апраксия 1 (AOA1)	*APTX*	++	++			Окуломоторна апраксия, арефлексия, сензомоторна полиневропатия	Нисък серумен албумин, повишени серумни LDL и CK
Атаксия окуломоторна апраксия 2 (AOA2)	*SETX*	+	+		+	Окуломоторна апраксия, арефлексия, сензомоторна полиневропатия	Повишен серумен AFP
Болест на Friedreich	*FXN*	+	+	+	+	Арефлексия, патологични рефлекси, сколиоза, pes cavus, Намален слух, кардиомиопатия, захарен диабет, смутени проприорецепсия и вибрационен усет, аксонна сензорна	

						полиневропатия	
Атаксия с дефицит на витамин Е	*TTPA*	+			+	Арефлексия, проприорецепсия и вибрационен усет; лека аксонна сензорна полиневропатия	Нисък серумен витамин Е

1.3.2.3. Атаксия окуломоторна апраксия (АОА) включва група заболявания с АР тип на унаследяване, чиито основни клинични характеристики включват атаксия, окуломоторна апраксия и хореоатетози (Gascon GG и съавт. 1995). Описват се две клинично припокриващe се форми АОА1 и АОА2. Като в последните години се описват и 3 и 4, като ултраредки форми (таблица 4). От епидемиологична гледна точка В Европа АОА2 е втората по честота АР наследствена малкомозъчна атаксия след болестта на Friedreich (Choudry TN и съавт. 2018).

Въпреки фенотипното сходство тези форми се дължат на мутации в различни гени. АОА1 се обуславя от мутации (missense, nonsense, splice мутации, делеции и инсерции) в *APTX*- гена, локализиран върху хромозома 9p13.3. (Le Ber I и съавт. 2003; Amouri R и съавт 2004). Най-честата мутация, наблюдавана в бялата раса, е p.Trp279*. При наличие на поне една missense мутация началото на заболяването е по-късно и фенотипът е по-лек. *APTX* генът кодира белтъка апратаксин (Moreira MC и съавт. 2001). Апратаксинът е ядрен протеин с три домена. Той участва в процесите на ДНК-репарация и протекцията на клетките от натрупването токсични радикали, увреждащи ДНК и РНК (Tumbale P и съавт. 2014).

АОА2 се дължи на missense, nonsense, frameshift мутации и дупликации в *SETX*-гена, локализиран върху 9q34 хромозомата (Moreira MC и съавт. 2004; Fogel BL и съавт. 2006). Доминантни мутации в *SETX*- гена се асоциират с ювенилни форми на АЛС (ALS4) и тремор-атаксия синдром (Chen YZ и съавт. 2004; Bassuk AG и съавт. 2007). *SETX*- генът кодира ДНК/РНК хеликаза, която има отношение към ДНК-репарацията и РНК процесирането (Moreira MC и съавт. 2004; Suraweera A и съавт. 2001).

АОА1 е с начало от 2 до 18 г. (Le Ber I и съавт. 2003), като се проявяват церебеларна атаксия, окуломоторна апраксия, сензомоторна полиневропатия с амиотрофии, понякога асоциирани с дистония, умствена изостаналост, хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия (Renaud M и съавт. 2018). В оригиналните описания на заболяването се описват нормални нива на имуноглобулини и алфа-фетопротеин, но впоследствие се установяват отклонения (Renaud M и съавт. 2018). Няма данни за хромозомна нестабилност или повишен риск от тумори (Shimazaki H и съавт. 2002).

При пациентите с АОА2 клиничното начало е от 10 до 22 г. с атаксия, малкомозъчна атрофия, сензомоторна полиневропатия, окуломоторна апраксия и повишени нива на имуноглобулини и алфа-фетопротеин (Koenig M и съавт. 2003;

Choudry TN и съавт. 2018). Окуломоторната апраксия се среща при около 56% от пациентите (Choudry TN и съавт. 2018). Други възможни прояви пирамидни белези и двигателни нарушения, като хорея и дистония.

1.3.2.4. Церебротендинозна ксантоматоза (CTX)

Церебротендинозната ксантоматоза е АР заболяване, което се отнася и към вродените грешки на липидната обмяна, вкл. на мутации в *CYP27A1*-гена, локализиран върху 2q33-qter. Този ген кодира ензима sterol 27-hydroxylase, дефицитът на който води до намалена синтеза на жлъчни киселини и последващо натрупване на холестерол и холестанол в редица тъкани **(**Rosafio F и съавт. 2016)

Болестността сред бялата раса е 2/100.000, като средната възраст на начало е 19 г., но точната диагноза се поставя след средно 10 г. Клинично заболяването протича с мултиорганно засягане.

В детско-юношеска възраст се появяват: диария, ксантоми в областта на сухожилията, катаракти, ранна остеопороза, атеросклероза и дихателна недостатъчност (Baghbanian SM и съавт. 2021). Смята се, че ранните катаракти и ксантомите би трябвало да подпомагат бързото поставяне на диагнозата. Пациентите са с намалена костна плактон, въпреки нормалните нива на витамин Д и калций, като патогенезата на костното засягане не е напълно изяснена (Nie S и съавт. 2014).

В зряла възраст са налице прогресираща неврологична симптоматика, като атаксия, квадрипирамиден синдром, дистония, периферна невропатия. Описват се и психиатрично прояви, като поведенчески нарушения, агресивно поведение, халюцинации, суицидни опити (Nie S и съавт. 2014). Невроизобразяващите изследвания са с данни за малкомозъчна атрофия, лезии в областта на nucl. dentatus и конфлуиращи лезии в бялото мозъчно вещество. Лабораторните изследвания са с данни за високи нива на жлъчни киселини и холестанол (Mignarri A и съавт. 2014; Nie S и съавт. 2014). При пациентите се установява и нисък HDL, което корелира и с ранната им и тежка атеросклероза.

Докато клиничното начало е около 19 г.в., диагнозата се поставя около 35 г.в., което е свързано с 16 годишно забавяне (Nie S и съавт. 2014).

Ранната диагноза е важна, поради възможности за лечение с хенодезоксихолиева киселина (CDCA), за която е известно, че нормализира нивата на холестанол и стабилизира гастроинтестиналните и неврологичните прояви (Mignarri A и съавт. 2014; Nie S и съавт. 2014). Други възможни терапии, които да допълват ефекта на CDCA са

витамин Е, чернодробна трансплантация, симптоматимно лечение на епилепсията, депресивните прояви, ботулинов токсин при дистония. Хирургичното лечение на ксантомите може да засили атаксията и двигателния дефицит и не се препоръчва (Mignarri A и съавт. 2014; Nie S и съавт. 2014).

1.3.2.5.Атаксия с дефицит на витамин Е

Атаксията с дефицит на витамин Е (AVED) клинично се проявява в детска или юношеска възраст (най-често между 5 и 15 г.) с прогресираща атаксия, несръчност, СР арефлексия и смутена проприорецепция. Други прояви са дисдиадохокинезия, дизартрия, титубацио на главата, намалена зрителна острота (вкл. на пигментен ретинит и атрофия на макулата) и пирамидни белези. При някои болни се описват психотични епизоди, интелектуален упадък и дистония (Becker AE и съавт. 2016).

Лабораторните изследвания са с данни за нормален липиден профил, при много ниски серумни концентрации на витамин Е. Електроневрографското изследване е с данни на периферна невропатия- чисто сетивна (34%), чисто моторна (24%) или комбинирана (42%), (El Euch-Fayache G и съавт. 2014). От невроизобразяващите изследвания в 50% от случаите е налице малкомозъчна атрофия и перивентрикулни хиперинтензни лезии (Mariotti C и съавт. 2004; Usuki F и съавт. 2000).

Основните невропатологични промени, които се установяват са (El Euch-Fayache G и съавт. 2014):

- В областта на гръбначния мозък- демиелинизация и dying back на задните стълбци, дегенерация на невроните
- Невронни липофусцинови натрупвания в мозъчната кора, thalamus, corpus geniculatum laterale, предните и задните рога на гръбначния мозък и спиналните ганглии
- Загуба на клетките на Purkinje cells

При болните се установяват мутации в хомо- или двойно хетерозиготно състояние в *TTPA*-гена, който кодира alpha-tocopherol transfer protein, необходим за инкорпорирането на alpha-tocopherol в липопротеините, секретирани от черния дроб (Traber MG и съавт. 1990). Витамин Е е мастноразтворим антиоксидант, като точният механизъм, по който дефицитът на витамин Е в ЦНС води до невродегенерация, не е все още известен.

Лечението при тези болни са високи дози витамин Е 800-1500 мг (40 мг/кг), като атаксията и когнитивният дефицит имат обратно развитие на фона на терапията (Schuelke M и съавт. 1999; El Euch-Fayache G и съавт. 2014).

1.3.2.6. Desequilibrium syndrome-церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1)

Dysequilibrium syndrome е хетерогенно в генетично отношение заболяване, което комбинира автозомно-рецесивна малкомозъчна атаксия с умерено до тежко умствено изоставане. Пациентите изостават с прохождането си. Походката на четири крака се счита за характерен белег. Невроизобразяващите изследвания са с данни за хипоплазия на малкия мозък.

Заболяването се класифицира в три форми в зависимост от установените генни мутации: CAMRQ1, CAMRQ2, CAMRQ3 и се свързва с мутации в три различни гена: *VLDLR, WDR81* и *CA8* (Ali BR и съавт. 2012). Типично е за популации с висока степен на инбредност- американски хутерити, семейства от Турция, Иран, Саудитска Арабия (Ozcelik T и съавт. 2008; Türkmen S и съавт. 2008; Boycott KM и съавт. 2009).

VLDLR генът кодира протеин, член на семейството на LRP (LDD-related protein), което включва apolipoprotein E рецептор 2 (ApoER2), LDL рецептор (LDLR), LRP и Megalin. Тези рецептори медиират ендоцитозата на екстрацелуларни лиганди. В допълнение те участват в редице физиологични процеси, като регулация на липидния метаболизъм, профилактиката на атеросклерозата, развитието на нервната система, сигнализацията и транспорта на хранителна вещества и витамини. На практика VLDLR участва в reelin сигналния път, който контролира невробластната миграция в мозъчната кора и малкия мозък (Ali BR и съавт. 2012). *WDR81*-генаът кодира протеин, който взаимодейства с WDR91 в еднозомен протеинен комплекс, който инхибира PtdIns3 киназа и по този начин регулира трансформацията на ранните в късни ендозоми (Liu K и съавт. 2016). CA8-генът кодира карбоанхидраза VIII, част от семейството на цинковите металопротеинази (Kato K 1990).

1.3.2.7.Синдром Marinesco-Sjogren (MSS)

Синдромът на Marinesco-Sjogren syndrome (MSS) е форма, която се характеризира с атаксия с ранно начало, малкомозъчна атрофия, катаракти, умствено изоставане и миопатия. Като допълнителни прояви се установяват хипергонадотропен хипогонадизъм, скелетни абнормности и нисък ръст (Horvers M и съавт. 2013).

Катарактите могат да се появят по-късно в сравнение с моторното и интелектуалното засягане. Миопатията е прогресираща, като се появява в детска възраст, като нивата на КФК са нормалин или леко повишени.

MSS се дължи на мутации *SIL1*- гена (Senderek J и съавт. 2005), който кодира гликопротеин от ендоплазматичния ретикулум, който участва като ко-шаперон в протеинната транслокация, нагъването и деградацията, като и в отговорите на стрес.

Основна диференциална диагноза на MSS и синдромът на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия (CCFDN), (Anttonen AK и съавт. 2022).

1.3.2.8. АР церебеларна атаксия 1 (ARCA1)

Synaptic nuclear envelope protein 1 (SYNE1) атаксия, известна още, като автозомна спиноцеребеларна атаксия 8 и ARCA1 за първи път е описана в Квебек, Канада като чиста форма на атаксия (Synofzik M и съавт. 2016), а впоследствие и във Франция, Бразилия и Япония (Dupré N и съавт. 2007; Nadaf SN и съавт. 2019). Впоследствие клиничният спектър се разширява, като през 2017 г. Yoshinaga T и съавт. и през 2020 г. Nadaf SN и съавт. описват асоциация на дискоординационния синдром със засягане на централния и периферния двигателни неврони (Yoshinaga T и съавт. 2017; Nadaf SN и съавт. 2020). ARCA1 влиза и в групата на спастичните атаксии (Synofzik M и съавт. 2017). На базата на многоцентрово проучване за *SYNE1* мутациите се установява, че средната възраст на начало е от 6 до 42 г. (средна възраст 14 г.)., като при 50% от пациентите началото включва клинични прояви, несвързани с атаксия, като фасцикулации на лицевите мускули, дизартрия, спастично повишен мускулен тонус и когнитивен дефицит (Mademan I и съавт. 2016). Днес се приема, че мутациите в *SYNE1* се асоциират с атаксия плюс фенотип. От невроизабразяващите изследвания се установява малкомозъчна атрофия.

SYNE1 е един от най-големите гени в човешкия организъм, съставен от 146 екзона, кодиращи 8797 АК в рамките на протеина Nesprin 1 (nuclear envelope spectrin 1), (Synofzik M и съавт. 2016). Той е част от семейството на спектрините, които осигуряват връзката на плазмената мембрана с актиновия цитоскелет.

1.3.2.8.1. Автозомно-рецесивната спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay

(ARSACS) е рядко невродегенеративно заболяване, описано за първи път при канадски пациенти от областта Saguenay-Lac-Saint-Jean в Quebec (Bouchard JP и съавт.

1978). Впоследствие случаи се установяват в целия свят (De Braekeleer M и съавт. 1993; Heyer E 1995; Takiyama Y 2007; Bagaria J и съавт. 2022).

През 2000 г. е идентифициран и генът, причиняващ заболяването- *SACS* (Engert JC и съавт. 2000), с най-чести мутации c.8844delT (p.Ile2949Phefs*4) и c.7504 C>T (p.Arg2502*), (Engert JC и съавт. 2000; Thiffault I и съавт. 2013). *SACS*- генът кодира протеин саксин, изграден от 4,579 аминокиселини (АК), който се експресира в невроните, вкл. в клетките на Purkinje (Parfitt DA и съавт. 2009), пирамидните клетки, понтинните ядра, клетките на ретикуларната формация. След откриването на гена са описани над 200 мутации (Bagaria J и съавт. 2022), обуславящи заболяването, като случаи вече са открити в целия свят. Най-много мутации са локализирани в екзон 10, който е и най-големият. В хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние, те водят до синтез на нефункционален саксин или намален синтез на протеина. Налице е и изразена фенотипна вариабилност (Baets J и съавт. 2010; Synofzik M. И съавт. 2013).

В оригиналните описания клиничната картина на пациентите е била хомогенна, включваща нарушения в походката от ранна детска възраст, малкомозъчна атаксия, спастично повишен мускулен тонус, периферна невропатия, дистални хипотрофии, ставни деформитети и хипермиелинизация на ретинните нервни влакна при фундоскопия (Bouchard JP и съавт. 1978). Нарушени са и очните движения (De Braekeleer M и съавт. 1993; Heyer E 1995). Въпреки че началото е в детска възраст, в повечето случаи интелектът е съхранен. Атаксията и pes cavus вече са изразени при достигане на 20-годишна възраст. Заболяването е бавно прогресиращо, но през второто или третото десетилетие може да се наблюдава ускоряване на прогресията и пациентите могат да загубят самостоятелната си походка до петото десетилетие (Bouchard JP и съавт. 1998). Тазоворезервоарни нарушения се появяват също около петото десетилетие (Laberge AM и съавт. 2005). Атипични симптоми, като умствено изоставане, прогресиращи когнитивни нарушения, епилепсия и невросензорно намаление на слуха също са описани (Bagaria J и съавт. 2022).

От невроизобразяващите изследвания са налице: атрофия на горната част на малкомозъчния vermis, малкомозъчните хемисфери, шийната част на гръбначния мозък и кората на голямомозъчните хемисфери (Anheim M и съавт. 2010). Установяването на паралелни, парамедианни, хипоинтензни лезии на T2 лезии в областта на моста и хиперинтензни в областта на thalamus се считат за патогномонични (Martin MH и съавт. 2007). Чрез DTI при тези болни се установяват демиелинизация и аксонна дегенерация, предимно в областта на пирамидните пътища, заедно с уплътнените трансверзални

понтинни влакна и прекъсване на пирамидните пътища на нивото на моста. Тези промени вероятно са обусловени от нарушените митохондриални функции, вкл. загубата на саксин (Oguz KK и съавт. 2013).

ЕНГ изследването е с данни за смесен тип демиелинизираща и аксонна полиневропатия (Bouchard JP и съавт. 1978; 1998; García A и съавт. 2008).

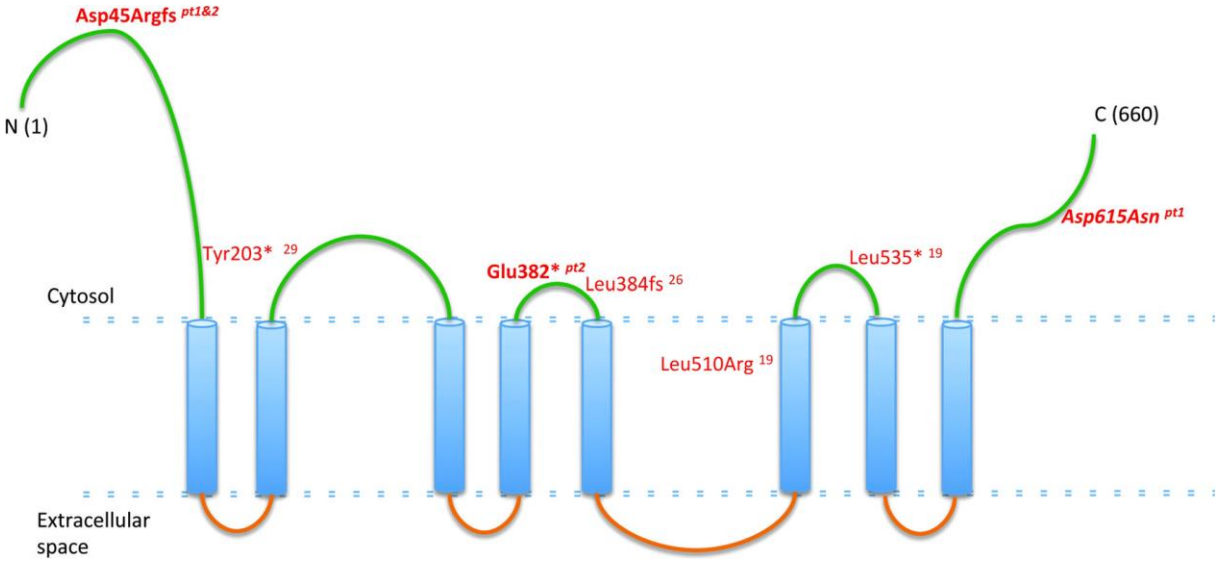
Задебеляването на нервните влакна на ретината е характерна особеност при пациентите с ARSACS. Оптично-кохерентната томография (ОСТ) се счита за основен диагностичен метод при това заболяване (Bagaria J и съавт. 2022).

В допълнение при пациентите могат да са налице различни биохимични нарушения, като нарушено окислиние на пирувата, хипербилирубинемия, намалени нива на HDL (Bouhlal Y и съавт. 2011).

В диференциално диагностично съображение, предвид ранното начало и пирамидната симптоматика влизат ДЦП и ранните комплицирани форми на НСП (Bouchard JP и съавт. 1978; 1998).

1.3.2.9. Автозомно-рецесивна церебеларна атаксия тип 3 (ARCA3), вкл. мутации в *ANO10*- гена

Мутациите в гена *ANO10,* кодиращ аноктамин 10 водят да развитието на ARCA3. Анактомин 10 (ANO10), известен още като TMEM16 K, е член на семейството на аноктаминте, които представляват клетъчно и тъканно-специфични калций- активирани хлорни канали (Vermeer S и съавт. 2010). Предполага се, че участва в регулацията на клетъчната възбудимост (фигура 4). Нарушената калциева сигнализация в клетките на Purkinje е един от основните механизми, водещи до церебеларна атаксия (Kasumu A и съавт. 2010). На този етап експерименталните данни са много лимитирани.



Фигура 4. Схематично представяне на структурата на ANO10 с установените до този момент мутации (Balreira A и съавт. 2014).

Мутацията c.1150_1151delTT се счита, че е с ефект на родоначалника при пациенти роми и е описана в България и Сърбия (Mišković ND и съавт. 2016).

Основни клинични прояви на заболяването са атаксия с изразена атрофия на малкия мозък, погледно-провокиран нистагъм в посока надолу и дизартрия с начало между 6 и 45-годишна възраст (Vermeer S и съавт. 2010; Chamova T и съавт. 2012; Chamard L и съавт. 2016; Maruyama H и съавт. 2014; Renaud M и съавт. 2014; Yang SL и съавт. 2020). Налице са и пирамидни белези с данни за патологично оживени сухожилни рефлекси. Заболяването е със сравнително бавна прогресия, като пациентите са със запазена самостоятелна походка над 10 г. след началото (Mišković ND и съавт. 2016).

В по-редки случаи се установяват умствено изоставане, прогресия на когнитивните нарушения, епилепсия, катаракти и ретинална дегенерация (Chamova T и съавт. 2012; Chamard L и съавт. 2016; Renaud M и съавт. 2014).

ЕНГ и ЕМГ са с данни за увреда на периферния двигателен неврон при част от болните (Vermeer S и съавт. 2010).

На проведения МРТ на главния мозък се установяват данни за изразена малкомозъчна атрофия и хиперинтензни лезии в малкия мозък при Т2 изследване.

Хомозиготната мутация c.1150_1151delTT обуславя по-ранно начало в сравнение с останалите дефекти, описани в *ANO10,* вероятно обусловено от гени-модификатори (Mišković ND и съавт. 2016).

При три семейства с мутации в *ANO10* се установяват и ниски нива на CoQ10 в мускулите (Balreira A и съавт. 2014; Chamard L и съавт. 2016). Това налага последващо изясняване на връзката на ANO10 и CoQ10 с калциевата сигнализация и възможността приложението на CoQ10 да има терапевтичен ефект при тези болни.

1.3.2.10. SCAR13

Автозомно-рецесивната спиноцеребеларна атаксия 13 (SCAR13) е ултрарядко заболяване, обусловено от мутации в *GRM1*- гена, който кодира glutamate metabotropic receptor 1 (Guergueltcheva V и съавт. 2012; Davarniya B и съавт. 2015; Cabet S и съавт. 2019; Yousaf H и съавт. 2022). Този рецептор е силно експресиран в клетките на Purkinje, като играе основополагаща роля в развитието на малкия мозък, когницията и синаптичната пластичност (Guergueltcheva V и съавт. 2012).

При пациентите, описани до този момент, се установява глобално изоставане в развитието, умерена до тежка ранна статична и локомоторна атаксия, дизартрия, лека дисдиадохокинезия, дизметрия и тремор, интелектуален дефицит и леки пирамидни белези. Образните изследвания на главен мозък показват прогресираща генерализирана церебеларна атрофия, хипоплазия на долната част на вермиса, а при някои – конституционално малък размер на мозъка (Guergueltcheva V и съавт. 2012; Davarniya B и съавт. 2015; Cabet S и съавт. 2019; Yousaf H и съавт. 2022).

1.3.2.11. Болест на Niemann Pick тип B (NPB)

Мутациите в *SMPD1*- гена водят до дефицит на ензима- киселa сфингомиелиназа, отговорна за разграждането на сфингомиелин до церамид и фисфихолшн и участваща в сигналния път на церамида (Mihaylova V и съавт. 2007).

Фенотипът при дефицит на този ензим представлява континуум, включващ формите на болест на Niemann-Pick тип A, тип A/B и тип B. Пациентите с ранно невровисцерално засягане се класифицират, като тип A, а тези с късно начало и хронична висцерална форма са тип B. При болестта на Niemann-Pick A (NPA) най-честият начален симптом е хепатоспленомегалията, установена до 3-месечна възраст (McGovern MM и съавт. 2006), като с времето се развива и хипеспленизъм. Децата се развиват до 1-годишна възраст, след което е налице прогресиращ когнитивен упадък (Wasserstein MP и съавт. 2022). Гълтателни нарушения се установяват около 2 г. от живота, редуват се диария и констипация. Промените в макулата тип cherry-red spot или макулно хало са патогномонични. Тези промени са резултат от натрупването на липиди

в ганглийните клетки на ретината, които образуват бял пръстен около червената фовея. Децата са с чести белодробни инфекции, поради натрупване на сфингомиелин в белодробните макрофаги и екзитират преди 3-годишна възраст (McGovern MM и съавт. 2006). NPB е с по-късно клинично начало от NPA и се проявява, като прогресираща хепатоспленомегалия, нарушена чернодробна и белодробна функция, остеопения и атерогенен липиден профил. Засягането на ЦНС не е типично. При интермедиерната форма NPA/B клиничната изява е силно вариабилна, като се наблюдават неврологични и психиатрични прояви. Тези пациенти преживяват до зряла възраст (Schuchman EH и съавт. 2017).

В България Mihaylova V и съавт. през 2007 г. описват генетично хомогенна ромска група с интермедиерна форма на NPA/B, дължаща се на хомозиготна мутация W391G в *SMPD1* при наличие на остатъчна активност на кисела сфингомиелиназа. Интересна е клиничните хетерогенност на тази група, вариращa от субклинично засягане на ретината до тежка атаксия, когнитивен дефицит и психиатрични прояви (Mihaylova V и съавт. 2007).

1.3.2.12. Болестта на Niemann-Pick тип C (NPC) е АР лизозомно заболяване със заболяемост около 1/89 000 живородени деца (Wassif CA и съавт. 2016), обусловено от мутации в *NPC1* (95% от случаите, заболяемост 1/92 104) или *NPC2* гените (5% от случаите, заболяемост 1/ 2 858 998), с последващо нарушение на вътреклетъчния липиден транспорт (M. Patterson и съавт. 2017). То се характеризира с изключителна клинична вариабилност от фатални неонатални форми, вследствие тежко чернодробно засягане до късни форми с начало в зрялата възраст с водеща неврологична или психиатрична симптоматика (Zech M и съавт. 2013).

NPC1 кодира ендозомен трансмембранен гликопротеин, докато NPC2 обуславя синтеза на малък лизозомен протеин с висок афинитет към холестерола. Дисфункцията на един от тези протеини води до натрупване на GM2 и GM3 в клетъчните ендо/лизозоми (Donida B и съавт. 2020) в централната нервна система и неестерифициран холестерол, сфингомиелин, гликосфинголипиди и сфингозин в слезката и черния дроб (Wraith и съавт. 2009a, 2009b).

Някои структури на централната нервна система се увреждат по-рано и по-тежко при пациентите с NPC, което корелира с основните клинични прояви. Намалението на броя на клетките на Purkinje е ранна изява на заболяването, свързана с локомоторната атаксия, дизартрията и дисфагията, типични при пациентите (Walkley SU и съавт.

2004). Невроφибрилерните дегенерации, ектопичната дендритогенеза и формирането на меганеврити в мозъчната кора са причина за изявата на епилептични пристъпи и когнитивен дефицит (Walkley SU и съавт. 2004). Изразена невронна загуба се установява в ростралното интерстициално ядро на fasciculus longitudinalis medialis, контролиращо вертикалните очни движения, докато парамедианната понтинна ретикуларна формация, свързана с хоризонталните очни движения, е относително по-съхранена (Solomon D и съавт. 2005).

Клиничните прояви на заболяването се характеризират с изключителна хетерогенност по отношение на възрастта на начало (от перинаталния период до седмото десетилетие) и продължителността на живота (от няколко дни след раждането до над 70-годишна възраст) (Patterson MC и съавт. 2001 г.; Trendelenburg G и съавт. 2006; Vanier MT и съавт. 1988; Vanier MT и съавт. 2003; Wraith и съавт. 2009a).

Клиничната картина, насочваща към диагностициране на заболяването се основава на комбинация, висцерални (хепато- и/или спленомегалия), неврологични и психиатични прояви (Patterson MC и съавт 2013).

Неврологичните прояви при NPC включват вертикална и хоризонтална погледна пареза, апраксия на погледа, атаксия, дизартрия, дисфагия, дистония, геластична каталепсия, епилептични пристъпи, прогресираща деменция, невросензорно намаление на слуха (Patterson MC и съавт. 2003). Първоначално се наблюдава забавяне на вертикалните очни сакади, последвано от хоризонталните, като най-често при поставянето на диагнозата е налице пълна вертикална погледна пареза (Rottach KG и съавт. 1997; Strupp M и съавт. 2014; Чамова Т и съавт. 2014).

Психични прояви и когнитивни нарушения се установяват при 45% и 61%, респективно от пациентите с късно начало на NPC (Sevin M и съавт. 2007), без да е оформен специфичен профил. Най-честите наблюдавани прояви са когнитивни нарушения с влошаване на екзекутивните функции, паметта и психомоторна забавеност, атипични шизофреноподобни прояви и промени в настроението (Bauer P и съавт. 2013). Психиатричните прояви включват психози, депресия, биполярно афективно или обсесивно-компулсивно разстройства, рефрактерни на терапия (Mattsson N и съавт. 2013; Sullivan D и съавт. 2005; Walterfang M и съавт. 2006).

Хепато- и спленомегалията се срещат често, но липсата им особено при формите с късно начало не изключва диагнозата NPC (Patterson MC и съавт. 2001). Пулмоналните инфилтрати се срещат при детските форми (Kelly DA и съавт. 1993). В

зависимост от възрастта на начало болестта на NPC се класифицира на следните форми (Group N-CGW 2009):

- Пре-/перинатална форма с начало преди 3-месечна възраст, протичаща с hydrops foetalis, фетален асцит, пролонгиран иктер, чернодробна и дихателна недостатъчност.
- Ранна инфантилна форма с начало между 3 мес. и 2 г., характеризираща се с хепато-/спленомегалия, изоставане в НПР, мускулна хипотония, намаление на слуха, вертикална погледна пареза
- Късна инфантилна форма с начало между 2-6 г., включваща промени в походката, несръчност, чести падания, забавено проговаряне, катаплексия и епилепсия, намаление на слуха и изолирана органомегалия
- Ювенилна форма- с начало между 6 и 15 г., при която са налице атаксия, епилептични припадъци и катаплексия, когнитивни нарушения, нарушения на съня, разстройства в експресивната реч, хиперкинетично разстройство, шизофрено-подобни психози
- Форма при възрастните- след 15 г., характеризираща се с атаксия, дистония, вертикална погледна пареза и окуломоторна апраксия, деменцията и психични разстройства, намаление на слуха и по-рядко в сравнение с по-ранните форми епилептични пристъпи

Диагнозата на болестта на Niemann Pick C се основава на клиничните данни за невровисцерално засягане, невроизобразяващите изследвания, които могат да са нормални или да установят хиперинтензи лезии в бялото мозъчно вещество при T2 измерване, засягане на hypocampus, thalamus, striatum, corpus callosum при детските форми и прогресираща атрофия на горната и предната част на vermis, изтъняване на corpus callosum и лека общомозъчна атрофия у възрастните (Vanier MT 2010), неврофталмологичното изследване, електроенцефалографията, аудиометрията, електромиографията, ехографията на коремни органи.

Създаден е индекс за съмнение за болестта на NPC (http://www.npc-si.com/calculator), който има за цел да улесни и ускори диагностицирането на заболяването (Wraith JE и съавт 2014). Възоснова на този индекс, представен на таблица 2, пациентите се разделят на три големи групи:

- При оценка < 40 т. - болни с нисък риск за NPC (следва да се търсят първо други причини за клиничните симптоми)

- При оценка 40-69 т. - възможна диагноза, налагаща допълнително проследяване и обсъждане на пациента
- При оценка > 70 т. – задължително се насочват към център по NPC за последваща биохимична, хистологична и генетична диагностика

Рутинните лабораторни изследвания като стандартна биохимия, липиден профил, урина и цереброспинален ликвор са нормални с изключение на пациентите с хиперспленизъм и иктер. Скринингов показател е изследването на серумната хитотриозидаза, която се повишава и при други лизозомни заболявания (болестта на Gaucher) и увеличението и е по-значимо при детските форми (Boot RG и съавт. 1998). Диагнозата на болестта на Niemann Pick C се забавя средно с 4.1 г. от началото на неврологичните прояви, което значително ограничава терапевтичните възможности (Patterson M и съавт. 2017).

Пациентите с висок риск за болест на NPC са представени на таблица 8.

Таблица 8. Пациенти с повишен риск от NPC.

Клиничен контингент с повишен риск за NPC	Симптоми, които трябва да се търсят
Атаксия	С ранно начало (преди 40 г)
	„Атаксия плюс“ нарушени вертикални очни сакади, дистония, когнитивни нарушения, атипични психични нарушения Възможни- пирамидни белези и умствено изоставане
	Без невропатия
	С неясна етиология
Изоставане в психомоторното развитие	Висцерални прояви (хепато-спленомегалия)
	Атаксия, дистония, нарушени вертикални очни сакади
Дистония	Генерализирана дистония
	Възраст под 40 г.
	„Дистония плюс“ нарушени вертикални

	очни сакади, когнитивни нарушения, атипични психични нарушения
Фронтотемпорална деменция	С начало под 40 г.
Атипични шизофрения/психоза с ранно начало	Терапевтична резистентност
	Неврологични симптоми- атаксия, дистония, нарушени вертикални очни сакади
Висцерални прояви в педиатричната популация	Изолирана инфантилна спленомегалия или холостаза или хепатомегалия или фетален неонатален асцит с неврологични прояви

При рисковите групи е важно изследването на биомаркери и последващото генетично изследване.

Биомаркерите са първа стъпка при изследването на рискови популации (таблица 9), като различните биомаркери варират по своята специфичност и чувствителност.

Oxysterols са най-широко използваните биомаркери (Vanier MT и съавт. 2016). Cholestane-3b,5a,6b-triol (C-triol) и 7-ketocholesterol (7-KC) се повишават в плазмата на пациентите с NPC. C-triol е по-високо чувствителен в сравнение с 7-KC. Тези два биомаркера са повишени и при пациенти с NPA и NPB (Boenzi Su съавт. 2014; Reunert J и съавт. 2016). Продължителното съхранение на пробите може да доведе да фалшиво отрицателни резултати, поради автооксидация на холестерола, което налаго контрол на условията на вземане и транспорт на пробите.

Lysosphingomyelin-509 (Lyso-SM-509) и други лизосфинголипиди

Lyso-SM-509 е повишена в плазмата при пациенти с NPC и NPA/B (Giese AK и съавт. 2015), като този биомаркер е значително по-увеличен при пациентите с NPA/B.

Жлъчни киселини

3b,5a,6b-trihydroxy-cholanoyl-glycine се изследва в суха капка кръв, плазма и урина. Повишена е при NPC, NPA/B, като позволява разграничаване на болните от носителите (Jiang X и съавт. 2017; Mazzacuva F и съавт. 2016).

При пациентите с положителни биомаркери диагнозата се доказва чрез генетично изследване и филипиново оцветяване.

Въпреки че преди филипиновото оцветяване е считано за златен стандарт при диагнозата на NPC, днес се прилага предимно при доказване на патогенността на нови генни дефекти в *NPC1* и *NPC2*- гените и при пациенти с една установена мутация и типична клинична картина (Vanier MT и съавт. 2016).

При пациентите с клинично съмнение и профил на биомаркерите, съответстващ на NPC, генетичното изследване е задължително. За NPC1- гена до този момент са описани 700 генетични варианта, 400 от които потогенни, а за NPC2 са известни 23 мутации (Patterson et al 2017). Рутинното секвениране на двата гена позволява откриването на 90% от мутациите по двата алела. Големите делеции и дупликации (около 5%) налагат използването на други техники. Все по-широко се използва NGS и генните панели с пълни екзони и екзонно-интронни граници. Допълнителни техники за генетични изследвания включват array CGH, real time PCR и multiplex ligation-dependent probe amplification.

NPC1 и *NPC2* гените са влючени в панелите за атаксии с ранно начало, епилепсия, дистония, инфантилна холостаза, вродени грешки на метаболизма, органични психози, ранни деменции, хепатомегалия и изоставане в психомоторното развитие.

Клиничната вариабилност и широката диференциална диагноза на заболяването са основните причина за късната диагноза при NPC. Инфантилните форми следва да бъдат разграничавани от билиарна атрезия, вродени инфекции, алфа-1 антитрипсинов дефицит, тирозинемия, хематологични заболявания (левкемия, лимфом, хистиоцитоза), други болести на натрупването (болест на Gaucher, Niemann-Pick тип A и B), хромозомни аберации, вродени сърдечни малформации, инфекциозни заболявания, хемоглобинопатии в случаите с hydrops foetalis. При ювенилната форма в съображение влизат тумори в средния мозък и епифизата, хидроцефалия, GM2 ганглиозидоза, митохондриални цитопатии, аминоацидурии и органични ацидопатии, невронални цероид-липофусцинози, ADHD, идиопатична торзионна дистония, допа-сензитивна дистония, болест на Wilson, псевдодеменция при депресия, субакутен склерозиращ паненцефалит, HIV асоциирана енцефалопатия. При късните форми заболявянето трябва да се диференцира от болестта на Alzheimer, фронтотемпоралната деменция, прогресивна супрануклеарна парализ, невролуес, HIV енцефалопатия, първични психични заболявания (Patterson 2013 и съавт.).

Мултисистемното засягане при болестта на Niemann-Pick C налага мултидисциплинарен подход при лечението и проследяването на болните. Miglustat е

малка иминозахарна молекула, която преминава кръвно-мозъчната бариера и обратимо подтиска ензима гликоцерамид синтетаза, катализиращ първия етап от синтезата на гликосфинголипиди, като по-този начин намалява тяхното натрупване в тъканите (Patterson MC и съавт. 2007). Този медикамент е с доказан ефект по отношение на леко подобрение, стабилизиране или забавяне на прогресията на заболяването (скоростта на хоризонталните очни сакади, дисфагията, двигателния дефицит, когнитивните нарушения (Patterson MC и съавт. 2007; Pineda M и съавт. 2009; Wraith JE), като ефектът е по-добър при лечение на късните детски, ювенилните и формите при възрастни. Тази терапия се съчетава със симптоматично медикаментозни и немедикаментозно лечение (Vanier MT 2010):

- Трициклични антидепресанти или ЦНС стимуланти за контрол на каталексията
- Антиконвулсанти (Valproate, Lamotrigin и Levetiracetam). Carbamazepine, Oxcarbazepine, Vigabatrin се избягват, поради риска от индуциране на миоклонии, Phenytoin не се прилага, поради риск от влошаване на церебеларната симптоматика
- Дистония и тремор - антихолинергични медикаменти, ботулинов токсин
- Мелатонин за лечение на инсомнията
- Поставяне на гастростома при дисфагия
- Рехабилитация за превенция на контрактурите

1.3.2.13. Тремор-атаксия с централна хипомиелинизация

POLR3-свързаните левкодистрофии включват различни нозоологични единици, като: хипомиелинизация, хиподонтия, хипогонадотропен хипогонадизам (4H синдром); атаксия, забавена дентиция и хипомиелинизация (ADDH); тремор, атаксия и централна хипомиелинизация (TACH); левкодистрофия и олигодонтия (LO) и хипомиелинизация с церебеларна атрофия и хипоплазия на corpus callosum (HCAHC).

POLR3A, POLR3B, POLR1C, POLR3K (чрез интеракция с *POLR3B*) гените отговарят за синтезата на РНК полимераза III (Pol III). Мутациите в тези гени водят до синтез на абнормна транспортна РНК, като по този начин нарушават клетъчния растеж, диференциация и апоптоза (Potic A и съавт. 2012).

Тази група заболявания се унаследяват по АР начин, започват в неонаталния период до детска възраст, като варират по тежест и засягане на мозъчни и екстрацеребрални структури. Основните клинични прояви включват атаксия, тремор, спастично повишен мускулен тонус, когнитивни нарушения, нарушения в дентицията (забавяне в израстването на зъбите, агенезия, абнормна форма и подреждане), нисък

ръст, дисфагия, хипогонадотропен хипогонадизам, прогресиращи очни аномалии (миопия, оптична атрофия), (Bernard G и съавт. 1993; Shuiyan Wu и съавт. 2019). Миопията и ниският ръст са налице при около 50% от болните. МРТ на главния мозък установява комбинация на хипомиелинизация с Т2 хипоинтензни лезии в областта на вентралния таламус, оптичната радиация, globus pallidus, nucleus dentatus, малкомозъчна атрофия и тънък corpus callosum (Bekiesinska-Figatowska M и съавт. 2013; Wolf NI и съавт. 2014; Shuiyan Wu и съавт. 2019).

1.3.2.14. Синдром на Boucher-Neuhäuser (BNS)

Мутациите в patatin-like phospholipase domain-containing protein 6 (PNPLA6) гена за първи път са описани при пациенти с наследствена спастична парапареза (НСП) 39 (Rainier S и съавт. 2008). В последствие дефекти в този ген са идентифицирани, като най-честата причина за два синдрома, съчетаващи атаксия и хипогонадотропен хипогонадизъм: Boucher-Neuhäuser (BNS) и Gordon Holmes (GHS) (Synofzik M и съавт 2014, Topaloglu AK и съавт. 2014). Мутации в PNPLA6 могат да доведат и до други невродегенеративни заболявания, като синдромите на Laurence-Moon и Oliver-McFarlane (Kmoch S и съавт. 2015, Hufnagel RB и съавт. 2015), както и при чисти форми на атаксия (Synofzik M и съавт 2014).

PNPLA6 принадлежи към семейството на patatin-подобни фосфолипаза съдържащи протеини. Фосфолипид-естеразният домен (EST) се променя при интоксикация с фосфороорганични съединения (Rainier и съавт. 2008; Richardson и съавт. 2013). Описаните до този момент мутации водят до нарушения в ензимната активност на горепосочения домен. PNPLA6 участва в два метаболитни пътя. При първия PNPLA6 деестерифицира фосфатидилхолина, който е основен компонент на клетъчните мембрани, до мастни киселини и глицеролфосфатидилхолин (Atkins и съавт. 2002). Глицеролфосфатидилхолинът служи за прекурсор в биосинтезата на ацетилхолина, основен невротрансмитер в нервната система, като дефицитът му може да доведе до нарушено развитие и подържане на синаптичните връзки в редица невронни мрежи. На второ място PNPLA6 медиира лизофосфолипазната активност, като катализира метаболизма на 2-арахидиноил лизофосфатидил инозитол и по този начин участва във метаболитните вериги с други гени, отговорни за развитието на НСП (DDHD1/SPG28, CYP2U1/SPG49) (Tesson и съавт., 2012). PNPLA6 се включва в последните години към бързо нарастващия брой на гените, участващи в липидния метаболизъм и водещи до невродегенеративни заболявания (Tesson и съавт., 2012; Schuurs-Hoeijmakers и съавт. 2012).

Основните клинични характеристики на BNS включват атаксия с ранно начало, хипогонадотропен хипогонадизъм, зрителни нарушения всл. на ретино-хороидална дистрофия, периферна сензомоторна полиневропатия и хиперсегментирани неутрофилни гранулоцити, докато при GHS атаксията и хипогонадотропният хипогонадизъм са асоциирани с изразена пирамидна симптоматика при липса на зрително засягане (Synofzyk M, Hufnagel RB 2014; Deik A и съавт. 2014; Чамова Т и съавт. 2021). По-рядко атаксията може да се изяви и по-късно- в третото или четвъртото десетилетие (Boucher BJ и съавт. 1969; Deik A и съавт. 2014; Ling H и съавт. 2009). Невроофталмологичните прояви могат да са вариабилни, като промените в очните дъна варират от дискретни с относително съхранена зрителна острота (DeNaro BB и съавт. 2018) до тежка ретино-хороидална атрофия с нарушено зрение. Електроретинограмите са с нарушение на фототопичните и скототопичните отговори (Salvador F и съавт. 1995;Yu SI и съавт. 2008).

1.3.3. Х-свързани малкомозъчни атаксии

В тази група отнасяме Х-свързаната тремор-атаксия синдром при чуплива Х-хромозома. Заболяването се обуславя от патологична (над 200) тринуклеотидна експанзия CGG в 5' UTR на *FMR1*- гена. Нормалният брой на повторите е 5-44 (Nolin SL и съавт. 2019).

Засегнатите пациенти от мъжки пол са с изоставяне в НПР и поведенчески нарушения. Между 50 и 70% от болните са с нарушения от аутистичния спектър. Други клинични прояви, наблюдавани в детска възраст са мускулна хипотония, гастроезофагеален рефлукс, страбизъм, епилептични пристъпи, нарушения на съня, сколиоза, хипермобилни стави, pes planus, рекурентен среден отит. Болните са с хипогонадотропен хипогонодизъм.

При възрастни болни се развиват пролапс на митралната клапа, дилатаця на корена на аортата. Атаксията се развива в зрялата възраст, следвана от психични прояви. Могат да са налице и Паркинсонов синром, аксонна сензомоторна полиневропатия. МРТ на главния мозък установява лезии в бялото мозъчно вещество на средното малкомозъчно краче, дифузни конфлуиращи лезии в подкоровото бяло мозъчно вещество, вкл. в splenium на corpus callosum, както и атрофия на главния и малкия мозък (Jacquemont S и съавт. 2003; Berry-Kravis E и съавт. 2007).

1.3.4. Митохондриални малкомозъчни атаксии

Митохондриалните цитопатии са хетерогенна група мултисистемни заболявания, обусловени от мутации в ядрената или митохондриалната ДНК, водещи до нарушение на окислителното фосфорилиране и продукцията на енергия в клетките. Панцеребеларният синдром е елемент от комплексния фенотип на редица митохондриални болести. От друга срана митохондриалнита дисфункция е и елемент на патогенезата на редица форми с АД и АР тип на унаследяване (Ganetzky RD и съавт. 2019).

Типичен пример в това отношение са мутациите в *MT-ATP6*, ген, кодиращ АТФ синтаза, комплекс V в митохондриалната дихателна верига. Нарушава се хидролизата на АТФ и това води до намаляване на енергията в клетките. Клиничните прояви включват атаксия с късно начало, нистагъм, тремор и когнитивни нарушения. Мутации в този ген се свързват и с редица други заболявания: синдром на Leigh, NARP (невропатия, атаксия, ретинитис пигментоза), болест на Charcot-Marie-Tooth (Ganetzky RD и съавт. 2019).

1.4. Диагноза

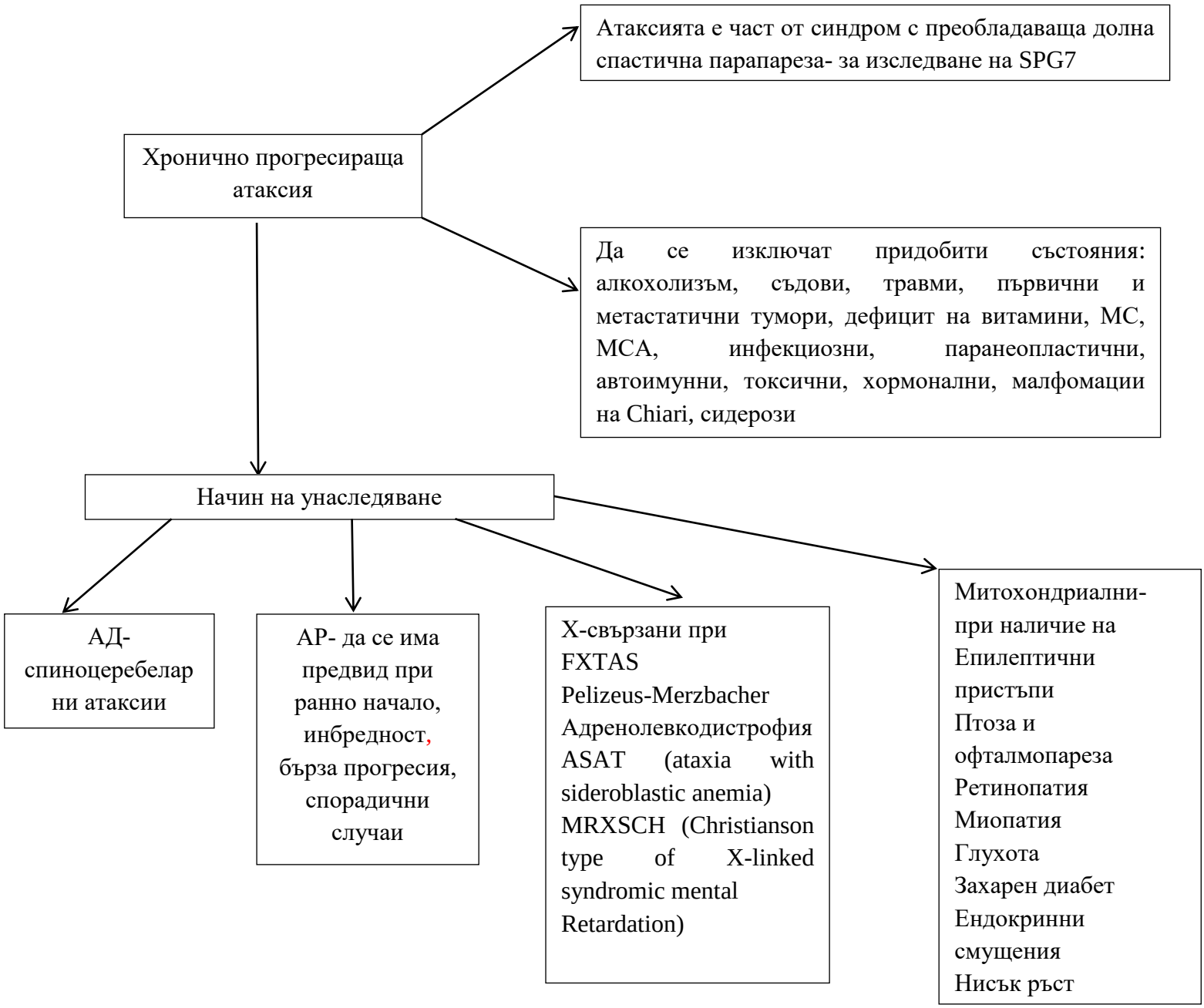
Подробна анамнеза за основните оплаквания, възрастта на начало, скоростта на прогресия и фамилната обремененост са от особена важност, за да могат да се отдиференцират генетичните от придобитите атаксии (фигура 5).

Основните клинични и параклинични изследвания включват:

- Анамнеза, вкл. фамилна с провеждане на генеалогичен анализ
- Неврологичен статус, вкл. скали за оценка тежестта на атаксията
- Соматичен статус
- Неврофталмологично изследване
- Неврофизиологични изследвания (електроневрография, електромиография, изследване на евокирани потенциали, електроенцефалография)
- Стандартни кръвни лабораторни изследвания.
- Невропсихологично изследване
- Магнитно-резонансна томография на главен и гръбначен мозък

Използват се различни скали за оценка на тежестта на атаксията и нейната прогресия (Scale for the Assessment and Rating of Ataxa (SARA), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Friedreich’s Ataxia Rating Scale (FARS).

Фигура 5. Общ диагностичен алгоритъм при церебеларните атаксии (Manto M и съавт. 2020).



На таблица 9 са представени основните параклинични изследвания, които следва да се включат в диагнозата на пациентите с атаксия.

Таблица 9. Необходими изследвания за диагнозата на пациенти с атаксия (de Silva R и съавт. 2019).

Стандартни лабораторни изследвания	ПКК С-реактивен протеин СУЕ Урея Креатинин Креатин фосфокиназа Електролити	Глюкоза АСАТ, АЛАТ γ-GT Ензими на щитоведната жлеза Витамин B12 Фолат	Рентгенография на бял дроб
Специализирани изследвания	α-фетопротеин Кръвна натривка Церулоплазмин/серумна мед Скрининг за цьолиакия Лактат Витамин Е Липопротеини Генетични изследвания FRDA, SCA 1, 2, 3, 6, 7 (12, 17) и FXTAS Холестанол Плазмени оксистероли Жлъчни киселини Коензин Q10 Много дълговерижни мастни киселини	Ликворно изследване Протеин 14-3-3 в ликвор за прионови инфекции ЕЕГ ЕМГ Консултация с офталмолог/ОСТ МРТ на главен мозък и шиен гръбначен стълб Мускулна биопсия Фитанова киселина	Anti-Hu/Yo и други паранеопластични антитела Anti-GAD Anti-VGCC КТ (гръден кош, коремна кухина, малък таз) NGS PET на цяло тяло

Много често се налага стандарният МРТ на главен мозък да бъде комбиниран с волуметрични оценки на малкия мозък и спектроскипоя за оценка на аферентните и еферентните пътища. При отхвърляна на придобити причини за атаксията следва провеждане на генетични изследвания.

Препоръките за последователността на генетичните изследвания, които следва да се направят при съмнение на наследствена малкомозъчна дегенерация са следните (Beaudin M и съавт. 2019):

1. Изследване за конкретен ген в случай ча фенотипът или параклиничните тестове насочват към съответното заболяване или в популации с висока честота на заболяването.

2. При отрицателен резултат от т.1- NGS

(a) Мултигенни панели

(b) WES

(c) WGS

1.5. Диференциална дагноза на наследствените церебеларни дегенерации

В съображение винаги влизат придобити причини като: алкохолизъм, съдови, травми, първични и метастатични тумори, дефицит на витамини, МС, МСА, инфекциозни, паранеопластични, автоимунни, токсични, хормонални, малфомации на Chiari, сидерози (Manto M и съавт. 2020).

1. Имуномедиираните церебеларни атакси включват: глутен-свързана атаксия, GAD65 асоциирана церебеларна атаксия, първична автоимунна церебеларна атаксия, церебеларна форма на енцефалопатията на Hashimoto, паранеопластичните церебеларни дегенерации (Avramova BE, и съавт. 2016), постинфикциозния церебелит, синдрома на Miller-Fisher и опсоклонус-миоклонус синдрома.

На таблица 10 са представени автоантителата, асоциирани с имуномедиираните церебеларни атаксии, които следва да се изследват в рамките на диагностичния процес.

Таблица 10. Автоантитела, асоциирани с имуномедиирани церебеларни атаксии

Антитела	Асоциирани церебеларни атаксии
Antigliadin (IgG/IgA) Anti-TG 2/6	Глутен- свързана атаксия
Anti-GAD65	Anti-GAD65-свързана атаксия
Anti-TPO	Хашимото-асоциирана енцефалопатия
Anti-Yo	Паранеопластична церебеларна дегенерация (карциноми на млечната жлеза, матката, яйчниците)
Anti-Hu	Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином)
Anti-CV2/CRMP5	Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином и тимом)
Anti-Ri	Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином и карцином на млечната жлеза), Опсоклонус-миоклонус синдром
Anti-Ma2	Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином и карцином на тестисите)
Anti-Tr	Паранеопластична церебеларна дегенерация (Ходжкинов лимфом)
Anti-VGCC (P/Q type)	Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином), първична автоимунна церебеларна атаксия
Anti-MAP1B	Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином)
Anti-CARP VIII	Паранеопластична церебеларна дегенерация (карцином на яйчниците и

	меланом)
Anti-ITPR1	Паранеопластична церебеларна дегенерация (карцином на млечната жлеза)
AntimGluR1, Anti-PKC g	Паранеопластична церебеларна дегенерация (карцином на простатата и пикочния мехур)
Anti-Homer-3	Неплазми, постинфекциозни церебелити
Anti-GluRd2	Постинфекциозни церебелити

1.6. Лечение

Към групата на атаксиите с възможно етиопатогенетично лечение спадат:

- Глутен-свързана атаксия. За тази цел е необходимо изследване на антиглиадиновите антитела, антитела срещу TG6 и при позитивирането им започване на безглутенова диета с последващо проследяване на титрите на антителата на всеки 6 мес. (Hadjivassiliou и съавт. 2003; 2008; 2013).
- Атаксия с дефицит на витамин Е и абеталипопротеинемия. Тези болни следва да се лекуват в витамин Е (Baumgartner MR 2013; Schuelke M 2013).
- Атаксия с дефицит на витамин B12, при която се налага субституция с витамин B12
- Атаксия с дефицит на коензим Q10. При това заболяване се препоръчва приложение на коензим Q10.
- Церебротендинозна ксантоматоза. Препоръчва се лечение с холедезоксихолева киселина (Rafiq M и съавт. 2011).
- Болест на Niemann-Pick type C, при която има одобрена терапия с Miglustat (Pineda M и съавт. 2009; Wraith JE и съавт. 2010, Patterson MC и съавт. 2007; 2009; 2015). Правят се изследвания за ефекта на β-cyclodextrin (β-CD), който е цикличен олигозахарид, използван за повишаване на разтворимостта на липофилните лекарства във воден разтвор.

При останалите форми на наследствени малкомозъчни атаксии лечението е симптоматично с невропротективни медикаменти, речева терапия, профилактика на

аспирацията при булбарна слабост, симптоматични лечение на прихиатричните прояви и физиотерапия.

Своевременната диагноза дава възможност за генетично консултиране и профилактика на нови случаи в засегнатите на семейства.

1.7. Изводи от литературния обзор:

Наследствените церебеларни дегенерации са голяма група хетерогенни в клинично и генетично отношение заболявания. При голяма част от тях освен прояви от страна на ангажиране на малкия мозък се наблюдават неврологични симптоми на екстрецеребеларно засягане и нарушения във функциите на вътрешните органи.

Предвид значимия напредък на молекулярно-генетичните изследвания, познанието и класификациите на НМА стават все по-сложни, установяват се и значими фенотипни вариации. При малка част от тези заболявания е възможно етиопатогенетична терапия.

Познаването на разпространението на различните форми и генотип-фенотипните корелации е от изключителна важност за своевременното диагностициране, профилактика, лечение и проследяване на пациентите с НМА.

В България не е провеждано актуално проучване за честотата и разпространението на различните наследствени малкомозъчни атаксии, съобразено с напредъка на генетичната диагностика. Не са подробно фенотипизирани и обобщени, диагностицираните до момента пациенти с различни редки и ултраредки форми на НМА.

2. Цел и задачи

2.1 Цели на проучването:

1. Да се оцени разпространението на различните форми на наследствени церебеларни дегенерации в България
2. Да се проучат генотип-фенотипните корелации при диагностицираните форми на наследствени церебеларни дегенерации в България

2.2. Задачи:

За постигането на гореописаните цели са поставени следните задачи:

1. Събиране на кохорта от пациенти с церебеларни атаксии. Тази кохорта се разделя на две части: спорадични случаи и фамилни случаи

2. Генеалогично проучване на засегнати фамилии с малкомозъчни атаксии и класифицирането им в зависимост от налина на унаследяване на:

- Автозомно-доминантни
- Автозомно-рецесивни
- Х-свързани
- Митохондриални

3. Провеждане на ДНК-анализ и определяне на генния дефект (конкретен ген и тип мутация).
4. Определяне на разпространението на различните форми в рамките на страната и сред различните етнически групи.
5. Създаване на регистър на пациенти с НМА
6. Детайлно клинично фенотипизиране с помощта на следните методи:
   - Клинични, вкл. специфични скали за атаксия
   - Неврофизиологични
   - Невропсихологични (специфични батерии от невропсихологични тестове, съобразени с очакваните когнитивни нарушения)
   - Невроизобразяващи методи
7. Насочване на пациентите с когнитивни, поведенчески и психични нарушения за подходяща терапия и неврорехабилитация.

8. Проследяване на ефекта от лечение при лечимите наследствени заболявания с малкомозъчна атаксия
9. Насочване на пациентите и техните близки към генетична консултация и пренатална диагностика, с цел профилактика на нови случаи на наследствени целебеларни дегенерации.

3. Клиничен контингент и методи:

3.1. Изследвани общо 162 пациента, принадлежащи към 95 родословия. Те се класифицират по следния начин:

- 113 са случаи, при които е налице фамилна обремененост, съответсваща на:
  - АД или псевдодоминантен тип на унаследяване при 63.
  - АР тип на унаследяване при 50.
- 49 са спорадични случаи.

3.2. Клинично фенотипизиране:

Всички пациенти бяха подложени на пълно клинично охарактеризиране, включващо следните изследвания:

- Анамнеза, вкл. фамилна с провеждане на генеалогичен анализ
- Неврологичен статус, вкл. скали за оценка тежестта на атаксията SARA (Schmitz-Hubsch T и съавт. 2006), (приложение 1) и спастицитет SPRS (Schule R и съавт. 2006), (приложение 2).
- Соматичен статус
- Неврофталмологично изследване (изследване на зрителна острота, периметрия, окуломоторика, очни дъна и при необходимост ОСТ)
- Неврофизиологични изследвания:
  - Електроневрография с изследване на n. peroneus, n. tibialis, n. medianus, n. ulnaris, n. suralis, n. peroneus superficialis
  - Електромиография
    ЕНГ и ЕМГ при пациентите са извършени на преносим електромиограф Dantec–Keypoint (Natus, Copenhagen, Denmark).
  - Sudoscan
  - Евокирани потенциали- ЗЕП, м.с.СЕП

- Електроенцефалография

- Стандартни кръвни лабораторни изследвания, вкл. алфа-фетопротеин и лизосфинголипиди
- При пациенти с мутации в *POLR3A*- гена в допълнение са изследвани базални нива на хормоните от гонадната ос и нива след стимулация с gonadotropin releasing хормон и clomiphene citrate за оценка на наличието или липсата на хипогонадотропен хипогонадизъм.
- При пациентите с болест на Niemann Pick B и C е проведена и ехография на коремни органи за оценка на степента на органомегалия
- Невропсихологично изследване- представени на таблица 11.

  При пациенти с нисък образователен ценз от ромския етнос получените резултати са сравнение със съответскващи по пол, възраст и образователен ценз здрави контроли от същата общност.

  Таблица 11. Използвани невропсихологични тестове при пациентите с НМА.

Изследвани когнитивни функции	**Невропсихологичен тест**
Изследване на общото когнитивно функциониране и интелекта	Mini-Mental State Examination (MMSE)
	Wechsler intelligence scale for children
	Raven progressive matrices
Памет ❖ Вербална-слухова	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)
	Тест с 10 думи
	Digit span- прав ред
Екзекутивни функции и внимание	Trial making test (TMT)
	Stroop test
	Digit span - обратен ред Фонемна вербална флуентност
Езикови функции	Семантична вербална флуентност

- При пациенти с мутации в *POLR3A*- гена в допълнение е проведена и ортопантомография за оценка наличието или липсата на хиподонтия
- Магнитно-резонансна томография на главен и гръбначен мозък- 3 Tesla MRI unit (Siemens Verio).

3.3. Генетични изследвания:

От пациентите и техни незасегнати роднини беше взета кръв, от която беше изолирана високомолекулна ДНК.

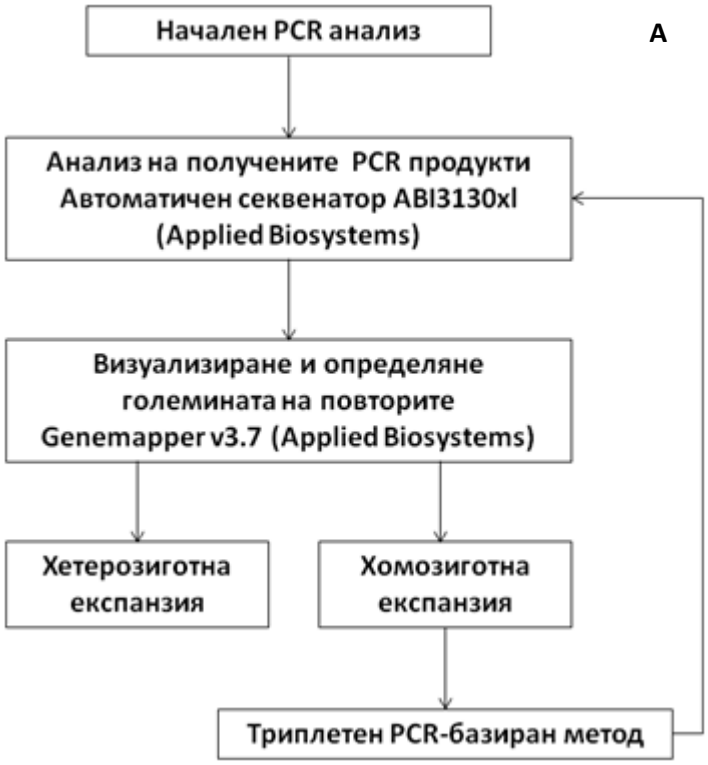
Генетичните изследвания на тези пациенти са извършени в Национална генетична лаборатория, МУ-София, Медико-диагностична лаборатория „Геника"-София, Molecular Genetics Laboratory, Western Australian Institut efor Medical Research and Centre for Medical Research, The University of Western Australia, Пърт, Австралия и Molecular Neurogenomics Group, VIB Department of Molecular Genetics, Антверпен, Белгия.

3.3.1. Скрининг за динамични повтори в гени свързани с НМА.

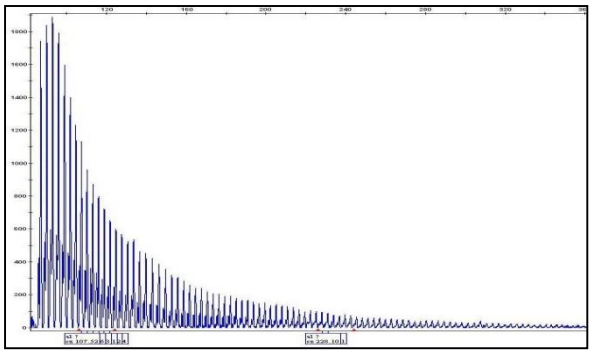
Преобладаващият тип мутации водещи до АД форми на НМА представляват експанзии на тринуклеотидни повтори, разположени в кодиращата част на гените при СЦА тип 1, 2, 3, 6, 7, 17. Друга категория нуклеотидни експанзии са разположени извън протеин-кодиращата последователност на съответните гени, характерно за СЦА 8, 10 и 12. Най-честите дефекти водещи до АР-НМА представляват GAA експанзии в първия интрон на *FXN* гена при атаксия на Фридрайх (FRDA) (Gasser T и съавт. 2010).

С помощта на представения на фигура 6 системен ход за скрининг на динамични повтори, бяха изследвани 45 нови пациента с данни за възможно АД унаследяване или спорадични случаи, при които липсваше предварителен генетичен анализ. При всички тях бе проведен първичен PCR-анализ на тринуклеотидни повтори в локуси СЦА1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17. Пациентите, при които беше отчетено хомозиготно състояние за някой от изследваните локуси, бяха включени в скрининг за изключване на експанзия в този локус чрез ТР-PCR анализ.

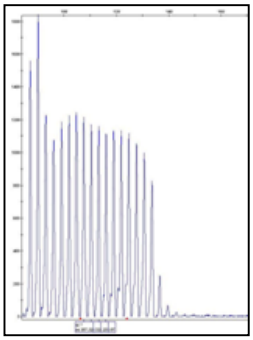
А


Начален PCR анализ
Анализ на получените PCR продукти
Автоматичен секвенатор ABI3130xl
(Applied Biosystems)
Визуализиране и определяне
големината на повторите
Genemapper v3.7 (Applied Biosystems)
Хетерозиготна
експанзия
Хомозиготна
експанзия
Триплетен PCR-базиран метод

Б



В



Фигура 6. Анализ на динамични нуклеотидни повтори в известни гени, свързани със СЦА. Системен ход на анализ (А). Електрофореграма на триплетния PCR при пациент с експанзия (А) и при нормална контрола (Б). Х-остта показва размера на фрагментите в bp, докато У-оста показва интензитате на флуоресценция.

Оценката за патогенността на експанзиите при всеки един пациент бе направена съобразно броя на установените повтори в съответния локус при различните СЦА форми, по литературни данни (таблица 12) (Gasser T и съавт, 2010).

Таблица 12. Характеристика на динамичните нуклеотидни повтори при на най-честите форми на спиноцеребеларна атаксия.

Заболяване	Ген/ протеин	Вид повтор	Размер на повтора при:	
			Нормален алел	Експанзия
СЦА 1	*ATXN1*/ атаксин-1	CAG	27–36	39–82
СЦА 2	*ATXN2*/ атаксин-2	CAG	15–32	33–64
СЦА 3	*ATXN3*/ атаксин-3	CAG	12–43	52–86
СЦА 6	*CACNA1*/ калциев канал	CAG	8–14	20–33
СЦА 7	*ATXN7*/ атаксин-7	CAG	7–35	38–200
СЦА 8	*KLHL-1*/Kelch-подобен протеин 1	CAG/CTG		107–128
СЦА 10	*ATXN10*/ атаксин-10	ATTCT		1000–4000
СЦА 12	*PPP2R2B*/ фосфатаза	CAG		66–78
СЦА 17	*TBP*/TATA свързващ протеин	CAG	29–42	50–63
FRDA	*FXN*/фратаксин	GAA		90-1300

3.3.2. Екзомно секвениране

При пациентите, при които не бяха установени експанзии в изследваните локуси за СЦА и атаксия на Friedreich, анализът продължи с екзомното секвениране с цел

търсене на точкови мутации, малки делеции/инсерции като причина за заболяването. Във връзка с това, бяха извършени следните дейности:

- Анализ на данните от пълнотото екзомно секвениране (Whole Genome Sequencing, WES), получени през първия етап
- Екзомно секвениране в новорегистрираните семейства, при които бяха отхвърлени експанзии на динамични повтори в изследваните локуси за СЦА и болест на Фридрайх.
- Анализ на данните от екзомното секвениране в новорегистрираните семейства.

Част от пациентите, при които по клинични данни се очакваше откриването на мутации във вече известни гени, свързани с различни форми на НМА, бяха насочени за екзомно секвениране на панел от 4813 гена свързани с известни заболявания.

Пълно екзомно секвениране за търсене на нови и редки форми на НМА.

С цел откриване на нови и редки форми на НМА, в настоящото изследване беше използван методът на пълно екзомно секвениране (WES), който се състои във високопродуктивно паралелно секвениране на всички белтък-кодиращи участъци в генома (екзома) на даден индивид. Екзомното секвениране на BGI Tech Solutions включва изготвяне на ДНК библиотека и таргетно обогатяване на човешки екзом с SureSelect Human All Exon v5 кит (Agilent), паралелно секвениране на изготвените библиотеки с помощта на Illumina HiSeq 2000 платформа и първичен биоинформатичен анализ на данните.

3.3.2.1. Анализ на данните от WES, получени при първичния бионформатичен анализ.

Получените данни бяха обработени с помощта на програмните пакети GenomeComb или VarSeq® като анализът включваше:

- Напасване (alignment) и картиране (mapping) на прочитите към референтния човешки геном версия hg19.
- Премахване на дуплицираните прочити, повторно напасване около инсерции/делеции (indel realignment) и рекалибриране качеството на базите (base quality score recalibration, BQSR)
- Идентифициране на варианти спрямо референтния геном
- Анотиране спрямо публичните бази данни за популационна честота, позиция в съответния белтък и иРНК, предикциите за патогенност, еволюционна консервативност и др.

- Приоритизиране на идентифицираните варианти чрез филтруване първоначално по генен панели, и в последствие в останалите гени в екзома в зависимост от начина на унаследяване на заболяването в семейството.

При пациентите, принадлежащи към изолатни популации или общности с традиционни кръвнородствени бракове, беше приложен методът на хомозиготно картиране, базирано на данни от екзомно секвениране (HOMWES) със стандартни параметри на анализ, описани от Kancheva D. и съавт., 2016.

3.3.2.2. Потвърдителни анализи за връзката на идентифицираните кандидат-мутации с клиничния фенотип в семейството.

Идентифицираните при екзомното секвениране кандидат-патогенни варианти бяха потвърдени и бе проверена тяхната ко-сегрегация със заболяването в конкретното семейство, чрез класическо секвениране по Sanger. Функционалният ефект на кандидат-мутациите бе оценен in silico чрез използването на различни предикционни програми изчисляващи възможен фенотипен ефект на варианта. За предсказване ефекта на погрешносмислени мутации бяха използвани SIFT (http://sift.jcvi.org/), Polyphen-2 (http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/), Mutation Taster (http://www.mutationtaster.org/), Meta-SNP (http://snps.biofold.org/meta-snp/), Condel (http://bg.upf.edu/fannsdb/) , за варианти потенциално водещи до промени в сплайсинга - Automated Splice Site And Exon Definition Analyses (http://splice.uwo.ca/), NetGene2 (http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/), Human splicing finder (http://www.umd.be/HSF3/HSF.html).

3.3.2.3. Изследване на клетъчни култури от фибробласти, култивирани на температура 37 C под овлажнен 95% въздух /5% CO2 в Dulbecco’s модифицирана Eagle’s среда (DMEM, Gibco, Life Technologies), съдържаща глюкоза (4.5 g l————————————1), 2mM глутамин, пеницилин (100U ml————————————1), стрептомицин (100 mg ml————————————1) и 10% фетален говежди серум (FBS). Фиброрластите се отглеждат при наличие и липса на 100 ng/ml циклохексимид (CHX) за 24 часа.

3.3.2.4. Изолиране на РНК от фибробрасти и цяла кръв чрез PAXgene Blood RNA система за определяне на функционален ефект на мутациите.

Допълнителни доказателства в полза на патогенността на кандидат-вариантите бяха събрани в базите данни и в литературата по следните показатели:

- Експресия на засегнатия ген в централната нервна система
- Фенотипна експресия на мутации в дадения ген в животински модели

- Принадлежност на засегнатия ген към клетъчна каскада с известна роля в развитието на съответните мозъчни структури и/или към патогенезата на заболяването
- Локализация на засегнатия от мутацията аминокиселинен остатък във важен структурен или функционален домен на белтъка, или близо до друга мутация със същия клиничен фенотип в 3D структурата на белтъка.

Създаден е регистър на пациентите с НМА, включващ данни за клиничното протичане, тип унаследяване, наличие на кръвно родство в семейството, етнически произход, географски район, наличие на биологични материали за изследване.

3.3.3. За целите на мутационния скрининг при заболявания с висока болестност в даден регион, като АТ, беше изолирана ДНК от филтърни бланки на новородени. Филтърните бланки са набавяни за целите на неонаталния скрининг и са предоставени от Националната генетична лаборатория. Основно предимство на този вид проби е възможността да бъдат съхранявани на стайна температура, без това да навреди на качеството на материала, както и лесното им транспортиране.

Принцип:

Изолиране на ДНК, базирано на взаимодействието между силика-гел мембрана и ДНК. Процедура:

От добре напоено с кръв място на филтърната бланка се изрязват дискове с диаметър 3 mm (по 3 броя от пробанд). Те се използват за изолиране на ДНК матераил, като се подлагат на обработка с комерсиален кит. Следват се инструкциите на производителя (NucleoSpin Tissue кит).

Апаратура:

Центрофуга MiniSpin Eppendorf; вортекс Heidolph Reax Top; Biore Thermo E термоблок.

Дизайниране на праймери и намножаване с полимеразна верижна реакция на ДНК фрагменти, покриващи кодиращите екзони и екзон-интронните граници на гена ATM.

Дизайнът на праймери за амплификация, беше извършен с помощта на софтуер за in silico PCR (UCSC In-Silico PCR - https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr).

За оптимизиране на протокол за амплификация на таргетните региони бяха използвани теоретично изчислените температури на хибридизация. След серия от оптимизации беше изработен протокол за оптималните компоненти на амплификационната реакция

3.4. Статистически анализ

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

При статистическата обработка на данните са приложени:

- Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
- Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки

4. Резултати

4.1. Автозомно-доминантни атаксии

В настоящото изследване са установени пациенти със следните АД атаксии:

- СЦА1
- СЦА2
- СЦА6
- СЦА7
- СЦА14

4.1.1. СЦА1

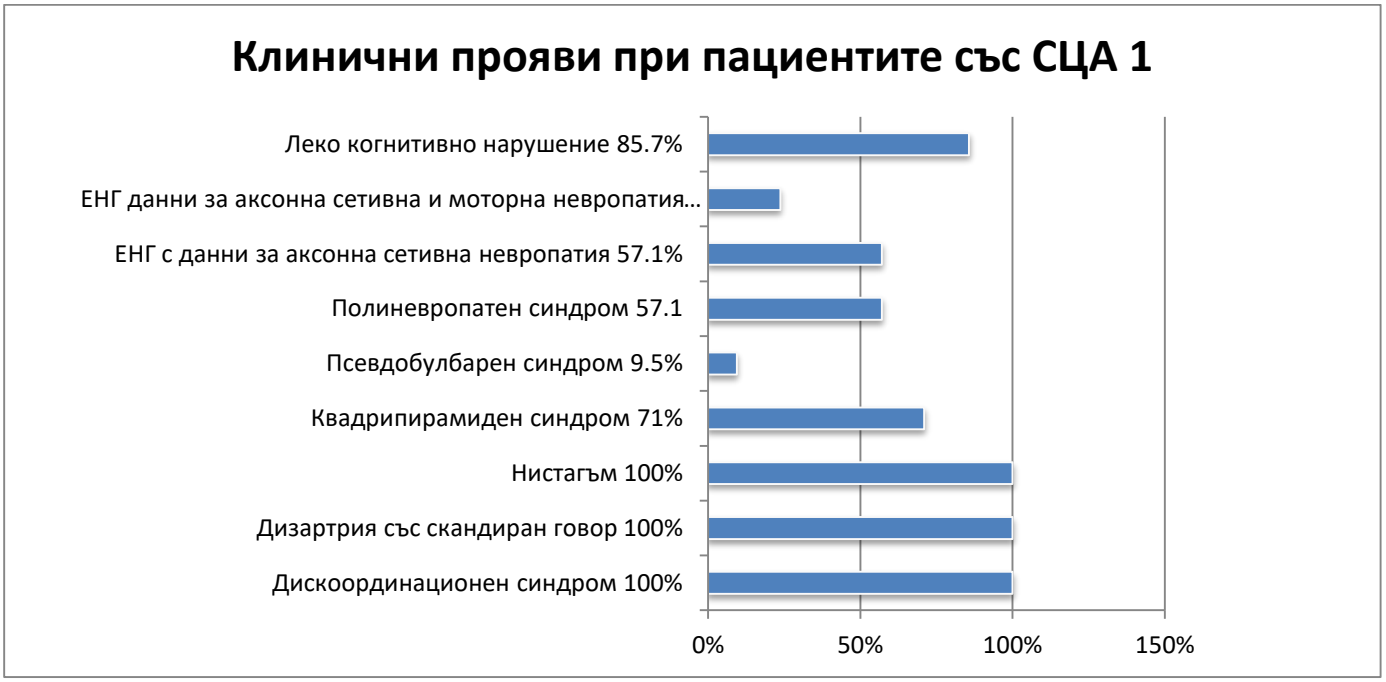
В проучването са включени 21 пациента, принадлежащи към 17 родословия, като информация по отношение на възрастта на начало и възрастта на загуба на самостоятелна походка е събрана от пробандите за останалите членове на техните родословия от предходни поколения.

Средната възраст на начало е 41.2 г. (SD 7.2), вариращa между 27 и 56 г., като първи прояви на заболяването при всички са залитане и нестабилност при ходене. Честотното разпределение на клиничните прояви, към момента на поставяне на диагнозата е представен на фигура 7.

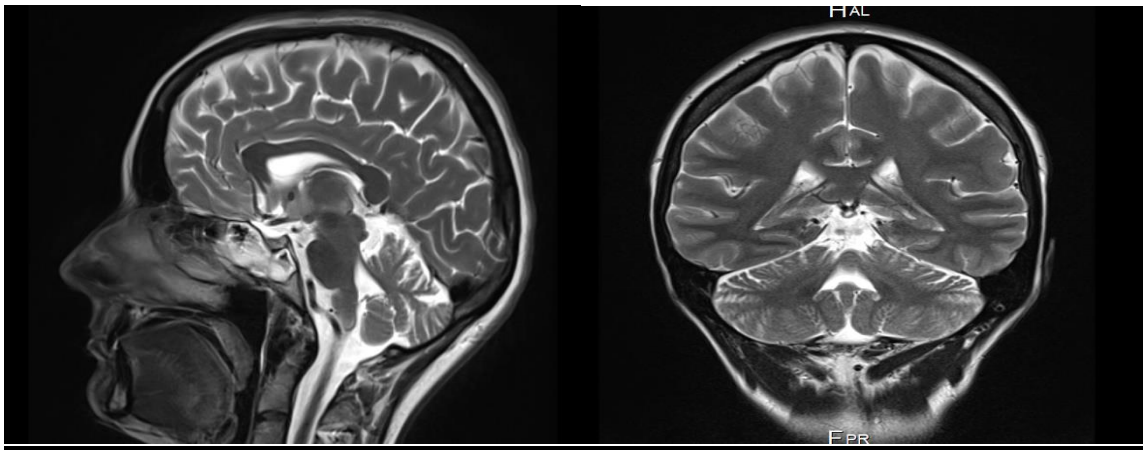
Дискоординоционен синдром със статична, локомоторна и динамична атаксия, сакадирани очни движения, погледно провокиран нистагъм и дизартрия със скандиран говор са налице при всичките 21 болни. SARA варира между 6 и 24 в представения контингент. При 3 болни самостоятелната походка е невъзможна. Тя е загубена 10, 11, 14 г. след клиничното начало. При 8/21 (38.0%) се установява и лимитация на

вертикалните верзионни очни движения. Квадрипирамиден синдром, без парези, но с патологично оживени СР, по-изразен за долните крайници с патологично рефлекси от групите на Бабински и Росолимо се установяват при 15/21 (71.4%), а псевдобулбарен синдром с дисфагия и положителни орални автоматизми при 3/21 (9.5%). Спастично повишен мускулен тонус в долните крайници е налице при 5/21 (23.8%). Полиневропатен синдром с дистална хипестезия за повърхностна сетивност е налице при 12/21 (57.1%), докато ЕНГ е с данни на аксонна периферностволова увреда само на сетивните влакна при 12/21 (57.1%) болни, докато при 5/21 (23.8%) се установява периферностволова увреда на сетивните и моторните влакна. Тези 5 пациенти са с давност на оплакванията над 5 г. при провеждане на изследването. От проведеното невропсихологично изследване 18/21 (85.7%) са с леко когнитивно нарушение, с по-изразено засягане на екзекутивните функции.

МРТ на главен мозък е с данни за малкомозъчна атрофия при всички болни, като при 12/21 (57.1%) се установява атрофия и на стволовите структури, а при 5/21 (23.8%), при които давността на заболяването е над 7 г. от началото до проведеното изследване се установява и корова атрофия (фигури 8 и 9).



Фигура 7. Клинични прояви при изследваните пациенти със СЦА1.



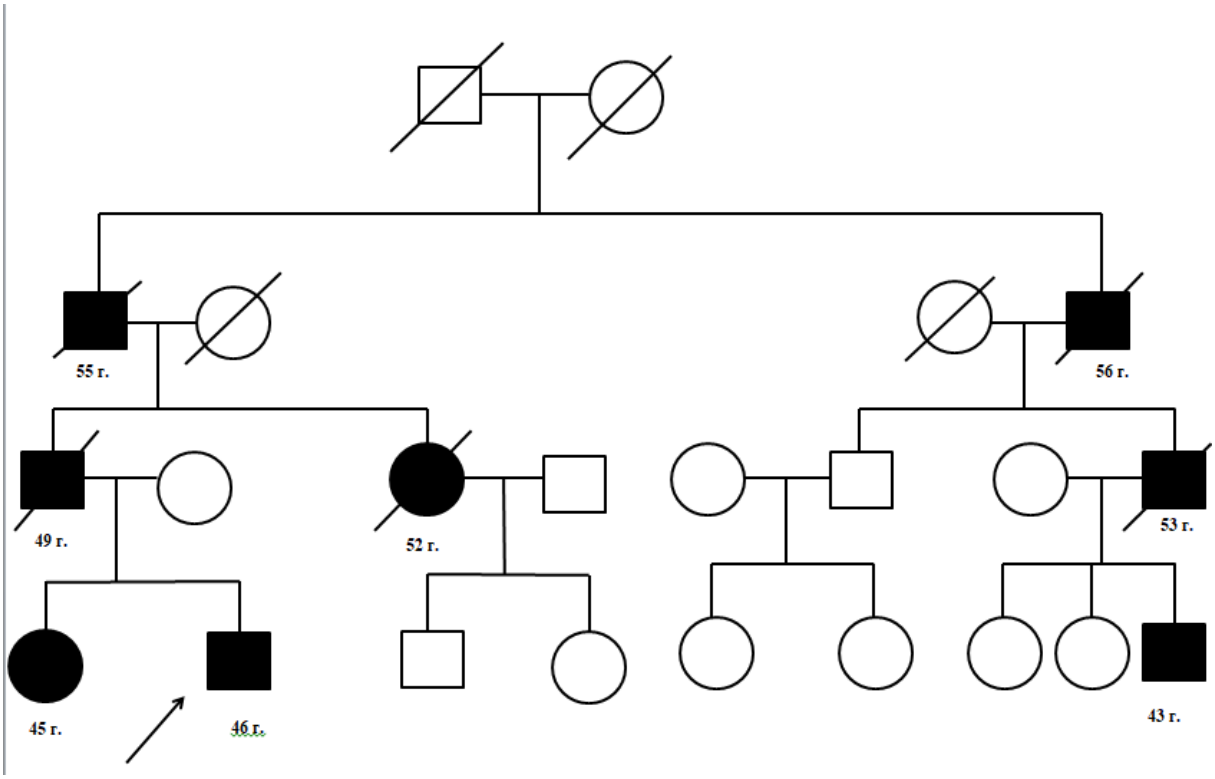
Фигура 8. МРТ данни за лека малкомозъчна атрофия, комбинирана с атрофия на medulla oblongata и шийния миелон при пациентка на 32 г. с 2-годишна давност на оплакванията и експанзия от 50 CAG-повтора в *ATXN1*- гена. A SAGITAL T2. B Coronal T2.



Фигура 9. МРТ данни за малкомозъчна атрофия при пациентка на 44 г. с 2-годишна давност на оплакванията и експанзия от 44 CAG-повтора в *ATXN1*- гена. A AXIAL FLAIR; B SAGITAL T2.

В изследваната кохорта CAG-повторите в *ATXN1*- гена варират между 40 и 54 при нормални стойности под 39.

При три от родословията, при които има данни за началото на оплакванията на засегнатите в поне три последователни поколения се установява антиципация с по-ранно начало между 2 и 10 г. за всяко следващо поколение (фигура 10).



Фигура 10. Родословие на пациенти с генетично доказана СЦА1. С цифри до засегнатите болни е отбелязана възрастта им на начало. Демонстрира се по-ранно начало във всяко следващо поколение.

Обсъждане:

СЦА 1 е първата АД атаксия, която бива генетично верифицирана (Orr HT и съавт. 1993), като се установява, че е обусловена от динамични мутации в *ATXN1*- гена. Възрастта на начало е силно вариабилна между 4 и 74 г., което корелира с големината на CAG- експанзията (Di Donato S и съавт. 2012). Нормалният брой на CAG повторите в рамките на гена са под 39, а при пациентите със СЦА 1, описани до този момент, броят им варира между 39 и 83 (Schols и съавт. 2004).

От АД СЦА това е най-често срещаната форма в България, следвана от СЦА 2.

В нашата кохорта броят на CAG-повторите в *AXN1*- гена варира между 40 и 54, като средната възраст на начало е 41.2 г. (SD 7.2). Въпреки широката вариация в началото на клиничните прояви (между 27 и 56 г.) сред българските пациенти няма случай с начало в детска или юношеска възраст, което е вероятно всл. на по-малките установени експанзии. Типичната антиципация с по-ранно начало е установени при всички родословия, в които има информация за клиничното начало на засегнатите в три

последователни поколения, което е свързано с нестабилността на повторите по време на мейозата (Orr HT и съавт. 1993).

Дискоординационният синдром, наличен при всички болни, се асоциира най-често с квадрипирамиден синдром, като при ¼ от нашите болни е налице и спастично повишен тонус в долните крайници, което налага диференциалната диагноза с комплициран вариант на НСП (Di Donato S и съавт. 2012).

Очедвигателните нарушения, обусловени от церебеларни и екстрацеребеларни смущения, са типични, като сакадираните очни движения и нистагъмът са ранна проява, налична при всички наши болни. При тези с по-дълга прогресия се установява и лимитация на вертикалните верзионни очни движения (Klockgether T и съавт. 1998).

Редки прояви, описани от други автори, като оптична атрофия, хореични и дистонни хиперкинези не се установяват в нашата група (Di Donato S и съавт. 2012).

Когнитивното засягане е характерно за 85.7% от нашите болни, но е в рамките на леко когнитивно нарушения с преобладаваща дизекзекутивна симптоматика, което е типично при малкомозъчно засягане.

ЕНГ данни за аксонна периферностволова увреда, предимно на сетивните влакна, по-рядко и на моторните са характерна проява, налична в над 80% от нашите болни, което е в съответствие с предшестващи описания (Pareyson D и съавт. 1999).

МРТ на главния мозък при нашите пациенти, аналогично на предшестващите описания, се характеризира с атрофия на малкия мозък, стволовите структури и шийния миелон, а при по-голяма давност на заболяването и с корова атрофия (Burk K и съавт. 1996).

4.1.2. Клинична характеристика на пациенти с патологична експанзия в СЦА2.

СЦА тип 2 се установява при 18 пациента от 12 родословия.

Средната възраст на начало при пациентите в нашата група е 31.2 (SD 9.8), като варира между 7 и 44 г. При 4 от болните самостоятелната походка е невъзможна и е загубена 10-17 г. от началото са клиничните прояви.

Честотното разпределение на клиничните прояви, към момента на поставяне на диагнозата е представено на фигура 11.

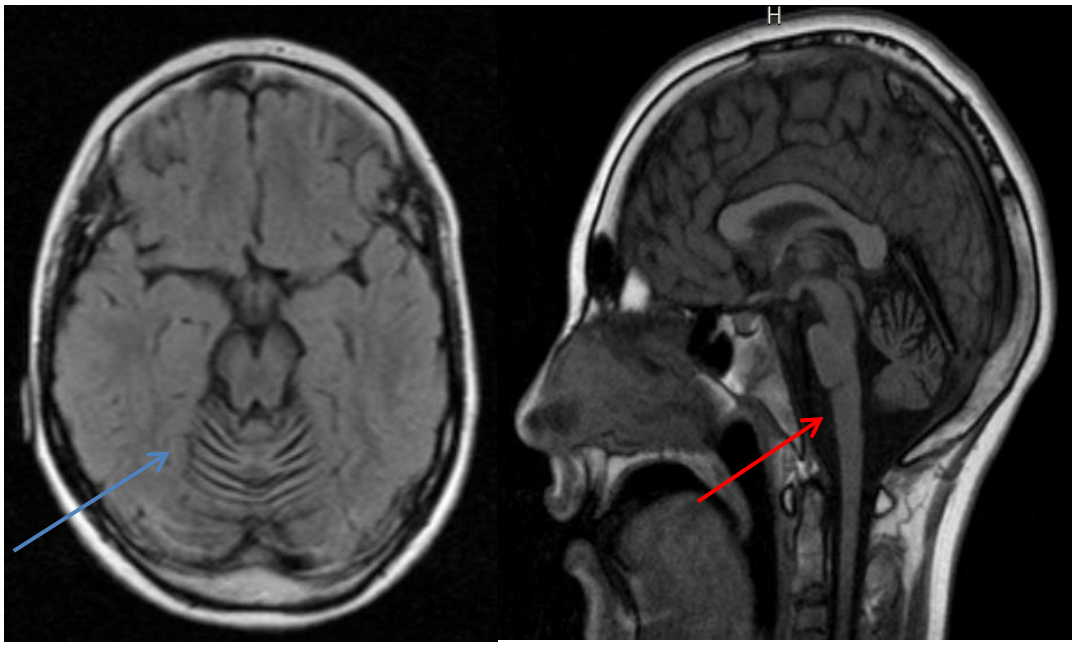
Дискоординационен синдром със статична, локомоторна и динамична атаксия е наличен при всички болни, наред с нистагъма и сакадираните очни движения. Лимитация на вертикалните верзионни очни движения е налична при 9/18 (50%) от

болните. Дизартрия със скандиран говор е налице при 16/18 (88.9%). Дисфагия се установява при 10/18 (55.6%). Полиневропатен синдром с дистална хипестезия с или без хиперпатия се установява при 8/18 (44.4%), докато ЕНГ данни за периферностволова увреда от аксонен тип е налице само за сетивните нерви при 13/18 (72.2%), а за сетивните и моторните при 2/18 (11.1%). При 4/18 от иглената ЕМГ се установяват фасцикулации, фибрилации и М-отговори с характер на неврогенни, без да са налице клинични данни за прогресивно засягане на централния и периферния двигателни неврони. Миоклонии се установяват само при 1 болен, с най-ранното начало в кохортата- от 7-годишна възраст. Когнитивни нарушения са описани при 12/18 (66.7%), като при пациента с начало на 7-годишна възраст интелектът е граничен IQ 75, при 9 се установява ЛКН с преобладаваща дизекзекутивна симптоматика, а при 2 се открива лек дементен синдром.

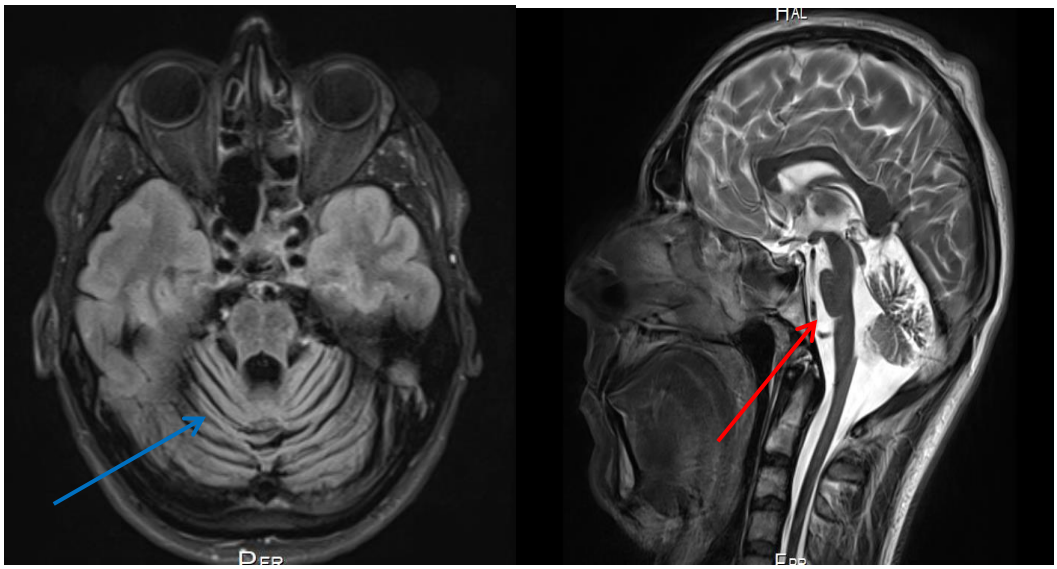


Фигура 11. Честотно разпределение на клиничните прояви при пациентите със СЦА 2.

При всички болни се установяват МРТ данни за малкомозъчна атрофия, при 16/18 се установява и атрофия на мозъчния ствол (фигури 12 и 13).



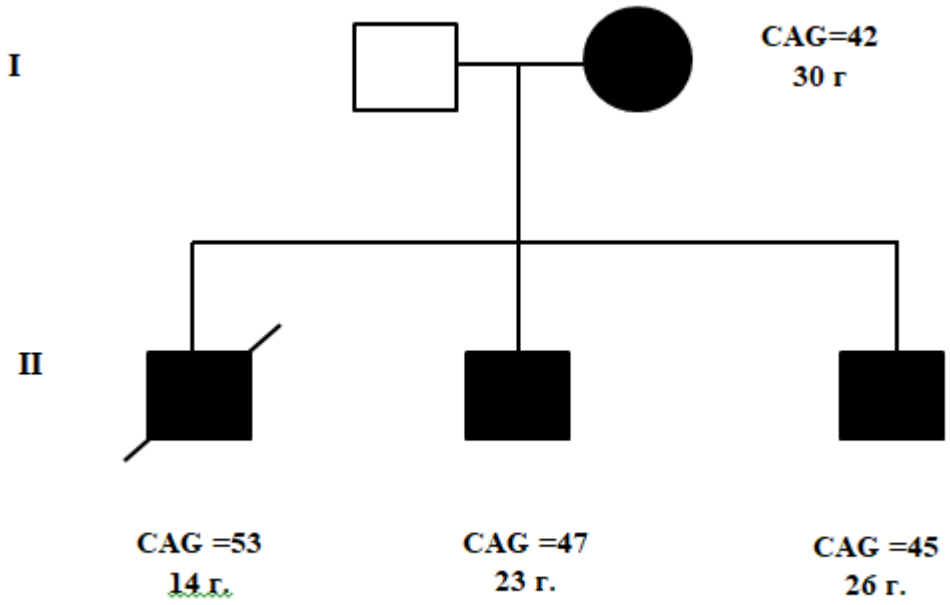
Фигура 12. МРТ на главен мозък на пациент на 12 г. с експанзия от 48 CAG в *ATXN2*-гена и начало на клиничните прояви на 7-г.в. Нацице са атрофия на малкия мозък (синя стрелка) и мозъчния ствол (червена стрелка). A. AXIAL T2 FLAIR; B SAGGITAL T2 FLAIR.



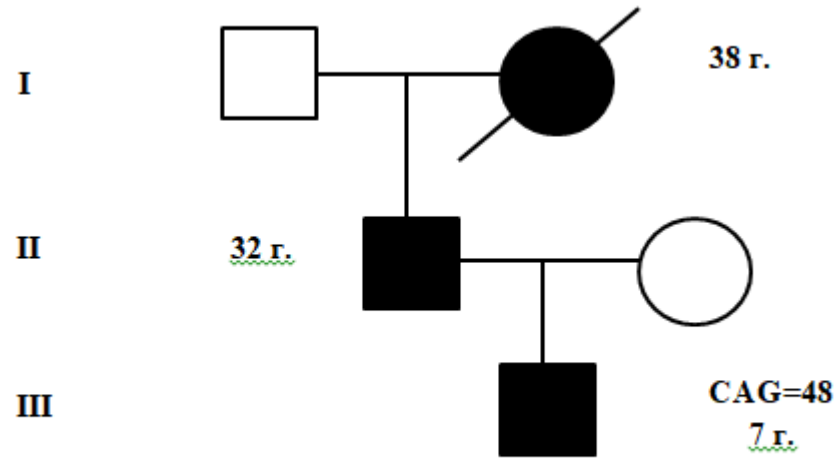
Фигура 13. МРТ на главен мозък на пациент на 28 г. с експанзия от 44 CAG в *ATXN2*-гена и начало на клиничните прояви на 23-г.в. Нацице са атрофия на малкия мозък (синя стрелка) и мозъчния ствол (червена стрелка). A. AXIAL T2 FLAIR; B SAGGITAL T2.

CAG експанзията в *AXN2*-гена варира между 38 и 53 при норма под 35.

При четири от родословията, при които има данни за началото на оплакванията на засегнатите в поне две последователни поколения се установява антиципация с по-ранно начало между 2 и 25 г. за всяко следващо поколение (фигури 14 и 15).



Фигура 14. Родословие на пациенти със СЦА2, демонстриращо антиципация във второто поколение. Представени са големината на експанзията и възрастта на начало.



Фигура 15. Родословие на пациенти със СЦА2, демонстриращо антиципация във второто и третото поколение. Представени са големината на експанзията и възрастта на начало.

Обсъждане:

СЦА 2 е форма обусловена от патологично експанзия на CAG- повтори над 35 в *AXN2* с клинично начало между 2 и 70 г. (Auburger GWJ 2012). Сред изследваната кохорта от български пациенти това е втората по честота форма на АД СЦА.

Заболяването е с комплексен фенотип, при който дискоординационният синдром (Maschke M и съавт. 2005) се комбинира със стволово засягане в рамките на сакадирани очни движения, квадрипирамиден синдром, дисфагия, миоклонии, както и когнитивен дефицит, които се наблюдават с различна честота и в представената група. По-голямата CAG експанзия, освен с по-ранно начало се асоциира и с по-голяма честота и по-голям брой на допълнителните прояви на екстрацеребеларно засягане (Velazquez-Perez L и съавт. 2004).

В нашата кохорта броят на CAG-повторите в *ATXN2*- гена е 38 и 53, като началната възраст е 31.2 г. (SD 9.8), като варира между 7 и 44 г. Само при един пациент началото е в детска възраст- 7 г., той е и с най-голямата експанзия 53 CAG повторения, като това е е единственият болен, при който е налице и екстрапирамидно засягане в рамките на миоклонии.

Типична характеристика от ЕНГ е аксонната сензорна невропатия, наблюдавана при 13/18 (72.2%) от пациентите в нашата група. При 4/18 от иглената ЕМГ се установяват фасцикулации, фибрилации и М-отговори с характер на неврогенни, което вероятно се обяснява с клиничния континуум, обусловен от експанзиите в *ATXN2*-гена, включващ ЛАС при амплификация до 34 (Elden AC и съавт. 2010; Sproviero W и съавт. 2017) и СЦА при амплификация над 31 CAG (Antenora A и съавт. 2017). При изследваните болни липсват клинични данни за комбинирано засягане на централния и периферния двигателни неврони, като и анамнестични данни за родственици с диагностицирана ЛАС.

Типична особеност е комбинираната малкомозъчна и стволова атрофия, наблюдавана при 16/18 от болните (Maschke M и съавт. 2005), което корелира с наличието на екстрацеребеларни прояви.

4.1.3. <u>СЦА 6</u>

СЦА6 е установена при трима български пациента, принадлежащи към 2 родословия. Клиничните им характеристики са представени на таблица 13.

Таблица 13. Клинични прояви при българските пациенти със СЦА6.

Пациент	Пациент №1	Пациент №2	Пациент №3
Пол	Мъжки	Мъжки	Женски
Възраст на начало на клиничните прояви (г.)	1 г.	32 г.	35 г.
Възраст при поставяне на диагнозата	9 г.	45г.	47 г.
Изоставане в НПР	Да	Не	Не
Неврологичен статус-синдроми	Панцеребеларен Квадрипирамиден	Панцеребеларен Квадрипирамиден синдром Булбарен синдром с дисфагия и отслабени фарингеални рефлекси	Панцеребеларен Квадрипирамиден синдром
МРТ на главен мозък	Малкомозъчна атрофия Хиперинтензни лезии около задните рога на страничните вентрикули	Малкомозъчна атрофия	Малкомозъчна атрофия
ЕМГ	В норма	В норма	В норма
Невропсихологично изследване	Задръжка в експресивната реч IQ 70	В норма	В норма
Генетично	c.4075C≥T;	c.1997C≥T;	c.1997C≥T;

изследване	p.Gly23Trp в 25 екзон на *CACNA1A* - гена	p.Thr666Met в 16 екзон на *CACNA1A* - гена	p.Thr666Met в 16 екзон на *CACNA1A* - гена

Пациент №1 е момче на 9 г., адоптирано на 4 мес., с анамнестични данни за непроследявана бременност, раждане с т.м. 2700 г, не е изплакал веднага и е проведена първична реанимация. Забавено моторно развитие, започнал да се обръща от гръб на корем на 7 мес., но не седял устойчиво. От 4- годишна възраст се изпревя сам, като стои с опора и залита. Не е проходил сам, придвижва се с едностранна подкрепа от 5 годишна възраст. От 2 г. и 6 мес. казва единични думи, а от 5 г. и кратки изречения. Първоначално е обсъждана диагноза ДЦП- атаксична форма, но предвид прогресия на атаксията е ревизирана.

Неврологичният статус на 9- годишна възраст е с данни за:

- Палеоцеребеларен синдром със статична и локомоторна атаксия. Ромберг е отрицателен. Самостоятелната походка е възможна с едностранна подкрепа. Плавно проследяващите очни движения са сакадирани.
- Квадрипирамиден синдром с патологично оживени СР в четирите крайника и двустранно положителен патологичен рефлекс на Бабински.
- Когнитивен дефицит със задръжка в експресивната реч.

МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия за сметка на церебеларните фолии, по-широк четвърти вентрикул и хиперинтензност на Т2 и FLAIR около задните рога на латералните вентрикули.

Генетичното изследване е с данни за c.4075C≥T; p.Gly23Trp в 25 екзон на *CACNA1A* – гена.

Пациенти №2 и №3 са брат и сестра. Те са с данни за начало в зрялата възраст.

Пациент 2 е мъж на 45 г. с данни за начало на оплакванията от 32-годишна възраст, когато се появило залитане, променила се походката. Тези оплаквания бавно прогресирали, като от 42 г. се появило задавяне при прием на твърди храни.

От неврологичния статус на 45 г.в. са налице:

- Панцеребеларен синдром със статична, локомоторна атаксия, дисметрия и интенционен тремор при НПП и КСП. Плавно проследяващите очни движения са сакадирани.

- Квадрипирамиден синдром с патологично оживени СР в четирите крайника, кожна коремна арефлексия и положителни патологични рефлекси на Бабински и Росолимо.
- Булбарен синдром с дисфагия и отслабени фарингеални рефлекси

  От проведения МРТ на главен мозък са налице данни за малкомозъчна атрофия, ЕНГ и невропсихологичното изследване са в норма.

При пациент №3 е жена на 47-годишна възраст с клинично начало на 35 г. със залитане и замъгляване на зрението, които прогресират във времето.

От неврологичния статус на 47 г.в. са налице:

- Панцеребеларен синдром със статична, локомоторна атаксия, дисметрия и интенционене тремор при НПП и КСП. Плавно проследяващите очни движения са сакадирани.
- Квадрипирамиден синдром с патологично оживени СР в четирите крайника, кожна коремна арефлексия и положителни патологични рефлекси на Бабински и Росолимо.

  От проведения МРТ на главен мозък са налице данни за малкомозъчна атрофия, ЕНГ и невропсихологичното изследване са в норма.

Обсъждане:

Представяме първите български пациенти с доказана СЦА 6, обусловена не от типичните експанзии (Jodice C и съавт 1997), а от точкови мутации (missense) в *CACNA1A* – гена. Този тип мутации са описани, като обусляващи епизодична атаксия тип 2 и прогресираща атаксия, клинично неразличима от случаите с експазии. В нашата група клиничните прояви съответстват на прогресираща атаксия.

При пациент №1 клиничните прояви са много ранни в сравнение с предшестващите описания на заболяването (Gomez CM и съавт. 1997), но предвид непроследяваната бременност, усложнената перинатална анамнеза, наличния когнитивен дефицит и хиперинтензните лезии на Т2 около задните рога на латералните вентрикули, е възможно да става дума за коморбидност на ДЦП със СЦА 6.

Класическото начало при пациентите със СЦА 6 е в зряла възраст- между 19 и 73 г. (Gomez CM и съавт. 1997), което съответства на проявите, наблюдавани при болните 2 и 3. Дискоординационният синдром в нашата група се асоциира с квадрипирамиден синдром при всички засегнати, докато засягането на пирамидните пътища е установено при 40-50% от случаите от предходните описания (Gomez CM и

съавт. 1997). Дисфагията е типична проява при тази форма, като в нашата група е налице при един болен. Екстрапирамидни прояви могат да се наблюдават при СЦА 6, но в нашата група не са налични (Gomez CM и съавт. 1997). Когнитивното засягане не е типично за СЦА 6, за разлика от СЦА 1 и 2, което се потвърждава и при пациенти №2 и №3 (Globas C и 2003).

МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия, както и при нашите болни (Butteriss D и съавт. 2005).

4.1.4. СЦА 7

Установен е един болен със СЦА 7. Той е мъж на 21 г.в. с начало на оплакванията от 11-12 г.в., когато се появило замъглено зрение. Изследван в тази насока, изказано съмнение за диспигментация на ретините. От 16-17 г.в. се добавило и залитане в неопределена посока, без съществена прогресия в следващите години. Понякога залитането е съпроводено със световъртеж. От 18 г.в. съобщава за промяна в говора- станало му по-трудно да изговаря някои думи.

Фамилно обременен с брат, диагностициран с ДЦП и леля, сестра на бащата с нестабилна походка.

От неврологичния статус се установяват:

- Дискоординационен синдром със статична и локомоторна атаксия в неопределена посока. Походката е спастично-атактична. Установява се лека дисметрия и при НПП и КСП двустранно (SARA 7)
- Квадрипирамиден синдром с оживени СР в четирите крайника, повече в долни, поликинетични коленни рефлекси, клонуси на стъпалата двустранно
- Двустранна амблиопия

От ЕНГ се установява периферностволова увреда на сетивните и двигателни влакна на долните крайници от аксонен тип. SUDOSCAN е с данни за нормална електрохимична проводимост.

Неврофталмологичното изследване доказва силно намалена зрителна острота: ВОД=0,1 - 0,15 н.к. ВОС=0,1 - 0,15 н.к. Окуломоториката е без отклонение в първа позиция, съхранени като обем очни сакади и плавно-проследяващи очни движения. При изследване на очните дъна макулите се визуализират с ясен фовеоларен рефлекс, с лека диспигментация. Morbus Stargardt (без Fundus flavimaculatus). В диференциално диагностичен план се обсъжда cone-rod dystrophy.

МРТ на главен мозък през 2019 и 2020 г. установява малкомозъчна атрофия с дилатация на интерфолиарните цистерни без динамика между двете изследвания.

Пациентът е общосъхранено когнитивно функциониране.

От генетичното изследване се установяват патологично увеличен брой (51) CAG-повтори по единия алел на *ATXN7*- гена.

Обсъждане:

При представения болен началото е в юношеската възраст с по-изразени зрителни нарушения и впоследствие добавили се лека атаксия и дизартрия. Въпреки че броят на CAG повторите в *ATXN7* (51) е под 60, което се асоциира с класически фенотип с начало след 30- г.в., при нашия случай заболяването е с ювенилно начало и първа изява на зрителните нарушения (Andrew SE и съавт. 1997; Johansson J и съавт. 1998). Спорен е въпросът, дали cone-rod dystrophy предшества малкомозъчното засягане. В шветската кохорта при пациентите с CAG повтори под 59 атаксията предшества зрителното засягане, за разликаот случаите с над 59 повторения (Johansson J и съавт. 1998), където зрителното засягане е първо.

В хода на заболяването се дискоординационният и квадрипирамидният синдром прогресират, следвани от дисфагия и дизартрия, както се наблюдава и в нашия случай (Martin JJ 2012). Когнитивни нарушения, слухови халюцинации и поведенчески нарушения също се наблюдават при тези болни (Benton CS и съавт. 1998), но при описания болен не са типични.

МРТ на главен мозък установява малкомозъчна атрофия с дилатация на интерфолиарните цистерни без понтинна атрофия, която също се счита за типична (Bang OY и съавт. 2004), но е възможно да се прояви в хода на заболяването.

4.1.5. <u>СЦА 14</u>

Установени са две семейства със СЦА14. Семейство С е с трима засегнати от две поколения със СЦА 14. Семейство К е с пет засегнати болни от три последователни поколения.

Клиничните прояви на засегнатите са представени на таблица 14.

Таблица 14. Клинични характеристики на пациентите със СЦА14.

Пациент	СII.4	СIII.1	СIII.2	КIII.1
Пол	Женски	Женски	Женски	Мъжки

Възраст на начало на клиничните прояви (г.)	42	23	16	37
Възраст при поставяне на диагнозата (г.)	65	41	37	40
Неврологичен статус-синдроми	Панцеребеларен Квадрипирамиден	Панцеребеларен Квадрипирамиден Екстрапирамиден с дистонични хиперкинези в ръцете	Панцеребеларен Квадрипирамиден синдром Очедвигателен	Панцеребеларен Пирамидни белези
МРТ на главен мозък	Малкомозъчна атрофия Глиозни фокуси	Малкомозъчна атрофия	Малкомозъчна атрофия	Малкомозъчна атрофия
ЕМГ	В норма	В норма	В норма	Не
Невроофталмологично изследване	Сакадирани очни движения	Сакадирани очни движения	Инфрануклеарна пареза на n. abducens dex.	Сакадирани плавнопроследяващи очни движения; дребно амплитуден нистагъм при декстроверзията.
Невропсихологично изследване	В норма	В норма	В норма	В норма
Генетично изследване	c.67G≥T; p.Gly23Trp в екзон 1 на *PRKCG*-гена	c.67G≥T; p.Gly23Trp в екзон 1 на *PRKCG*-гена	c.67G≥T; p.Gly23Trp в екзон 1 на *PRKCG*-гена	C.380A≥G; p.Gln127Arg в екзон 4 на *PRKCG*-гена

Пациент №CII.4 е жена на 65 г. с оплаквания с давност от 42- годишна възраст, когато се променила походката, започнала да залита, походката станала стегната. От 45-г.в. говорът станал по-бавен и неразбираем.

Неврологичният статус включва следните прояви:

- Дискоординационен синдром с изразена статична, локомоторна атаксия и лека дисметрия и интенционен тремор при НПП и КСП. Говорът е дизартричен, налице са сакадирани плавнопроследяващи движения.
- Квадрипирамиден синдром с патологично оживени СР в четирите крайника, предимно в долните и леко спастично повишен мускулен тонус в краката.

От проведения МРТ на главния мозък е налице изразена малкомозъчната атрофия и глиозни фокуси.

ЕНГ и невропсихологичното изследване са в норма.

Пациент №CIII.1 е жена на 41 г. с оплаквания с давност от 23-годишна възраст, когато се появило залитане в неопределена посока и треперене на ръцете при волеви движения. От 27- годишна възраст говорът станал неясен. От 30- г.в. е с неволеви дистонни хиперкинези в горните крайници.

Неврологичният статус включва следните прояви:

- Дискоординационен синдром с изразена статична, локомоторна атаксия и лека дисметрия и интенционен тремор при НПП и КСП. Говорът е дизартричен, налице са сакадирани плавнопроследяващи движения.
- Квадрипирамиден синдром с патологично оживени СР в четирите крайника, предимно в долните и леко спастично повишен мускулен тонус в краката.
- Екстрапирамиден синдром с дистонни хиперкинези в горните крайници

  От проведения МРТ на главния мозък е налице изразена малкомозъчната атрофия.

  ЕНГ и невропсихологичното изследване са в норма.

Пациент №CIII.2 е жена на 37-годишна жена с начало от 16-годишна възраст, когато се променила походката и започнала да залита в неопределена посока. От 22-годишна възраст се променил говорът, появило се двойно виждане при поглед наляво.

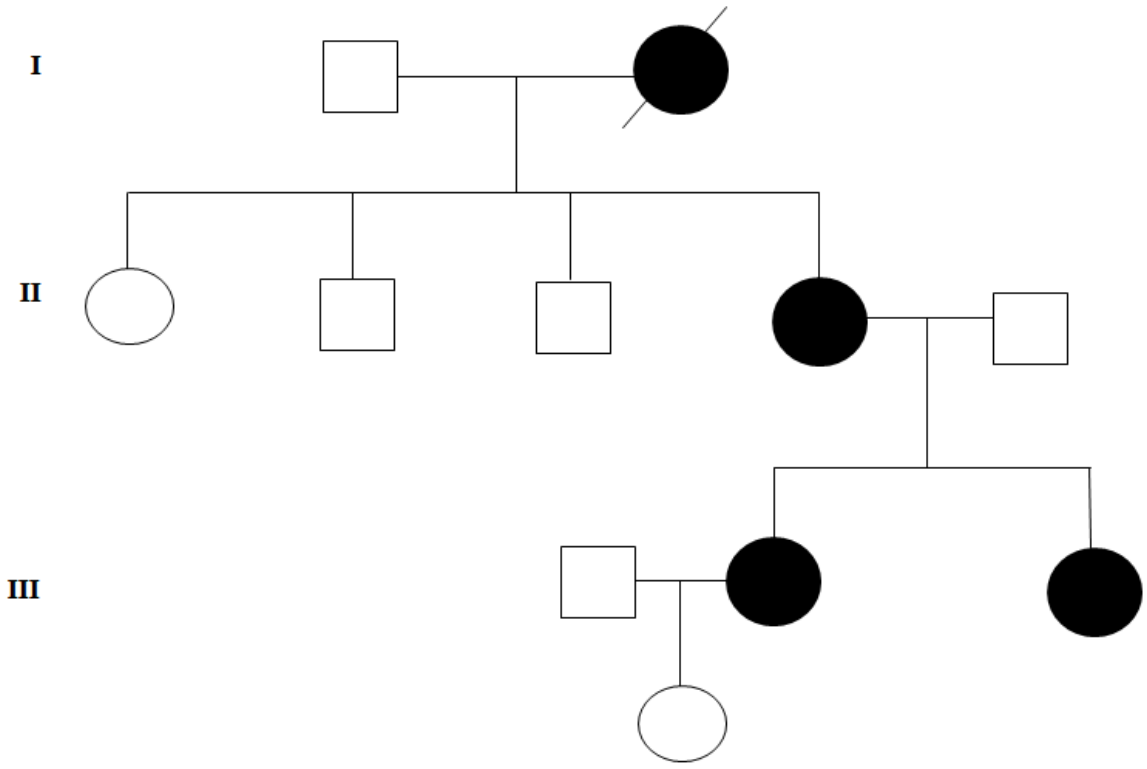
От 24- годишна възраст е със стегнатост в долните крайници и лесна уморяемост при ходене.

Неврологичният статус включва следните прояви:

- Дискоординационен синдром с изразена статична, локомоторна атаксия и лека дисметрия и интенционен тремор при НПП и КСП. Говорът е дизартричен, налице са сакадирани плавнопроследяващи движения.
- Квадрипирамиден синдром с патологично оживени СР в четирите крайника, предимно в долните и леко спастично повишен мускулен тонус в краката.
- Очедвигателен синдром с диплопия при поглед наляво.

От проведения МРТ на главния мозък е налице изразена малкомозъчната атрофия. ЕНГ и невропсихологичното изследване са в норма.

Родословието е представено на фигура 16.



Фигура 16. Родословие на българските пациенти със СЦА14.

При пациентите у установена мутация c.67G≥T; p.Gly23Trp в екзон 1 на *PRKCG*-гена.

Пациент №КIII.1 е мъж на 40 г. с начало на оплакванията на 37- годишна възраст, когато постепенно се появила нестабилност в походката, залитане, променил се говорът- станал по-стегнат. Фамилно е обременен с баба по бащина линия, чичо и леля с подобни оплаквания, а баща му е починал на 47г. при суицид.

Неврологичният му статус включва:

- Дискоординационен синдром предимно палеоцеребеларен със статична и локомоторна атаксия, атактична походка, дизартричен говор, леко изразен интенционен тремор при НПП и КСП двустранно, дисдиадохокинезия (Л>Д), дребноамплитуден нистагъм при поглед надясно.
- Пирамидни белези с патологично оживени СР в четирите крайника

ЕНГ е в норма. От невропсихологичното изследване е с общо съхранено когнитивно функциониране, но е хиподепресивен. Неврооофталмологичната консултация установява подчертано сакадирани плавнопроследяващи очни движения и дребно амплитуден нистагъм при декстроверзията. МРТ на главния мозък е с данни за леко изразена малкомозъчна атрофия.

Обсъждане:

СЦА 14 е АД заболяване, обусловено от мутации в гена, кодиращ protein kinase C gamma (*PRKCG*), на която се падат между 1%-4% от всички АД СЦА. Въпреки че дълго време тази форма се е считала за чиста, с увеличаване на броя на диагностицираните болни се установява, че церебеларната атаксия се асоциира с други симптоми, като миоклонус, спастицитет, ригидно повишен мускулен тонус и леко когнитивно нарушение (Shirafuji T и съавт. 2019; Chelban V и съавт. 2018). В най-голямата генетично верифицирана кохорта от 25 пациента със СЦА14 до този момент Chelban V и съавт. откриват, че при повече от 1/3 от засегнатите фенотипът е комплексен (Chelban V и съавт. 2018).

В настоящото проучване на СЦА14 се падат 8% от общия брой на диагностицираните с АД форми, който е по-висок относителен дял в сравнение с установения в други изследвания (Verbeek DS и съавт. 2005).

В нашата кохорта заболяването започва в юношеска и зряла възраст (между 16 и 42-годишна възраст), като в семейство С е налице антиципация с по-ранно начало, независимо че СЦА14 не е от групата на заболяванията с патологична експанзия. Аналогични наблюдения са съобщавани и при други семейства със СЦА14 (Chelban V и съавт. 2018).

Фенотипът при двете семейства се характеризира с комбинация на дискоординационния синдром с квадрипирамиден, по-изразен за долните крайници, което се описва и в предшестващи проучвания, макар процентът на пациентите с пирамидни белези да е по- нисък- между 25 и 50% (Verbeek DS и съавт. 2005; Shirafuji T и съавт. 2019; Chelban V и съавт. 2018). Само една болна е с данни за

екстрапирамиден синдром с дистонни хиперкинези в горните крайници, което е в съответствие с описаните до момента случаи (Shirafuji T и съавт. 2019; Chelban V и съавт. 2018). Миоклонус и когнитивни нарушения не се установяват в нашата група.

Двете missense мутации, които се откриват при нашите пациенти, са нови, неописани до момента (Chelban V и съавт. 2018), като преобладаващият тип мутации в *PRKCG* са точно missense. Двете нови мутации (c.67G≥T; p.Gly23Trp в екзон 1 и C.380A≥G; p.Gln127Arg в екзон 4) се локализират в регулаторната част на гена- C1 домен. In vivo експерименти доказват, че мутациите в тази част на гена намаляват афинитета на protein kinase C gamma за свързване с мембраната и фосфорилирането на субстрати, което води до повишаване на нивата на вътреклетъчния Ca и смущава вътреклетъчната сигнализация (Adachi N и съавт. 2008). За разлика от случаите с мутации в каталитичния домен при засягане на регулаторния район клиничните прояви са с по-късно начало и с по-нисък процент на екстрапирамидни и когнитивни нарушения, както е и при нашите пациенти (Chelban V и съавт. 2018).

4.2. Автозомно-рецесивни атаксии

В настоящото изследване са включени следните АР атаксии или АР заболявания с водеща атаксия:

- Болест на Friedreich
- Атаксия-телангиектазия
- Атаксия окуломоторна апраксия
- Церебротендинозна ксантоматоза
- Атаксия с дефицит на витамин Е
- Desequilibrium syndrome-церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1)
- ARCA 1
- Спастична атаксия на Charlevoix–Saguenay (ARSACS)
- ARCA3
- SCAR13
- Болест на Niemann Pick B
- Болест на Niemann Pick C

- Тремор-атаксия с централна хипомиелинизация (Хипомиелинизираща левкодистрофия 7- HLD7)
- Синдром на Boucher-Neuhäuser

4.2.1. Болест на Friedreich

В изследването са включени 31 болни от 20 родословия, 15 от тях са от мъжки пол, а 16- от женски пол.

При 30 от болните се наблюдава класически фенотип с начало преди 25-годишна възраст, а при една болна е налице късна форма на заболяването с начало на 30-годишна възраст.

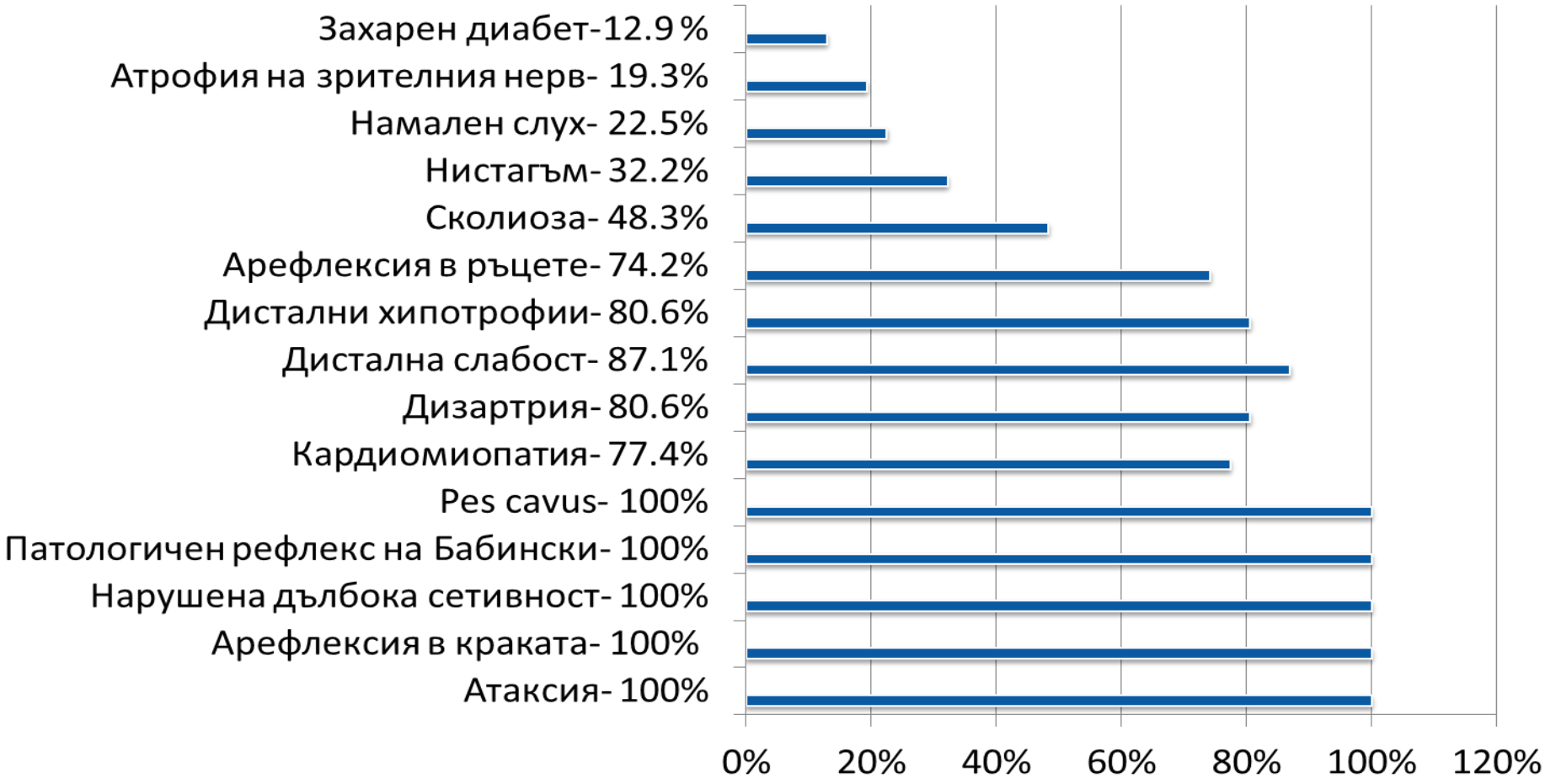
Средната възраст на начало при нашите болни е 14.06 (SD 4.54) г., като при 4/31 (12.1%) началото на оплакванията е в първото десетилетие, при 26/31 (83.9%) началото е във второто десетилетие, а при 1/31 началото е в четвъртата декада.

Основните клинични особености като процентно разпределение на симптомите на изследваните пациенти са представени на фигура 17.

При всички изследвани са налице атаксия (SARA в диапазона 10-24), СР арефлексия за горни и долни крайници, нарушена дълбока сетивност в долните крайници, положителен патологичен рефлекс на Бабински и pes cavus.

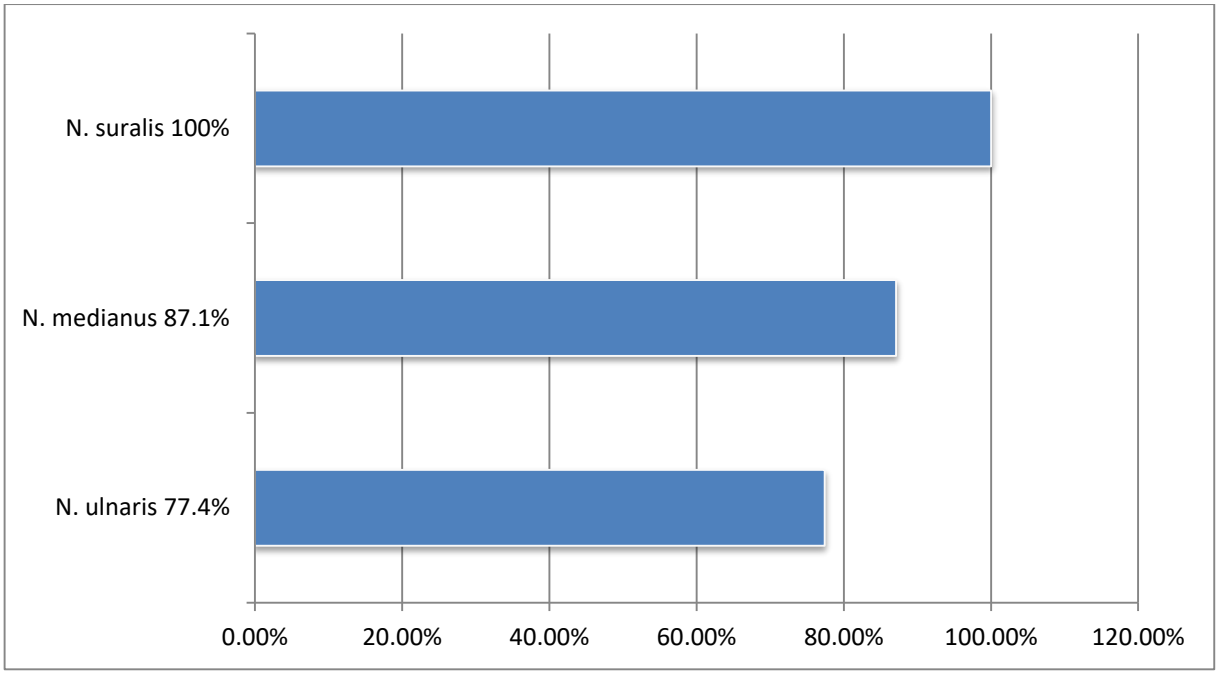
Кардиомиопатия (концентрична левокамерна хипертрофия) се установява при 77.4%, дизартрия- при 80.6%, сколиоза- при 48.6%, нистагъм- при 32.2 %, намален слух при 22.5%, атрофия на зрителните нерви при 19.3% и диабет при 12.9%.

МРТ данни за малкомозъчна атрофия са налице при 6/31 (19.4%), при МРТ проведен след 10 г. от клиничното начало. При 12/31 болни е проведен и МРТ на шиен миелон, като при всички са налице данни за атрофия на гръбначния мозък.



Фигура 17. Процентно разпределение на клиничните прояви при пациентите с болест на Friedreich.

При всички изследвани нерви процентът на засягане на сетивните влакна е много голям. Отсъствието на сетивен АП (СНАП) е основен критерий. Находките по този показател са идентични, независимо от давността на заболяването. За n. ulnaris СНАП липсва при 77.4 % от болните, а при останалите 22.6 % е с намалена А. СНАП липсва при 87.1 % за n. medianus и в 100% за n. suralis (фигура 18).

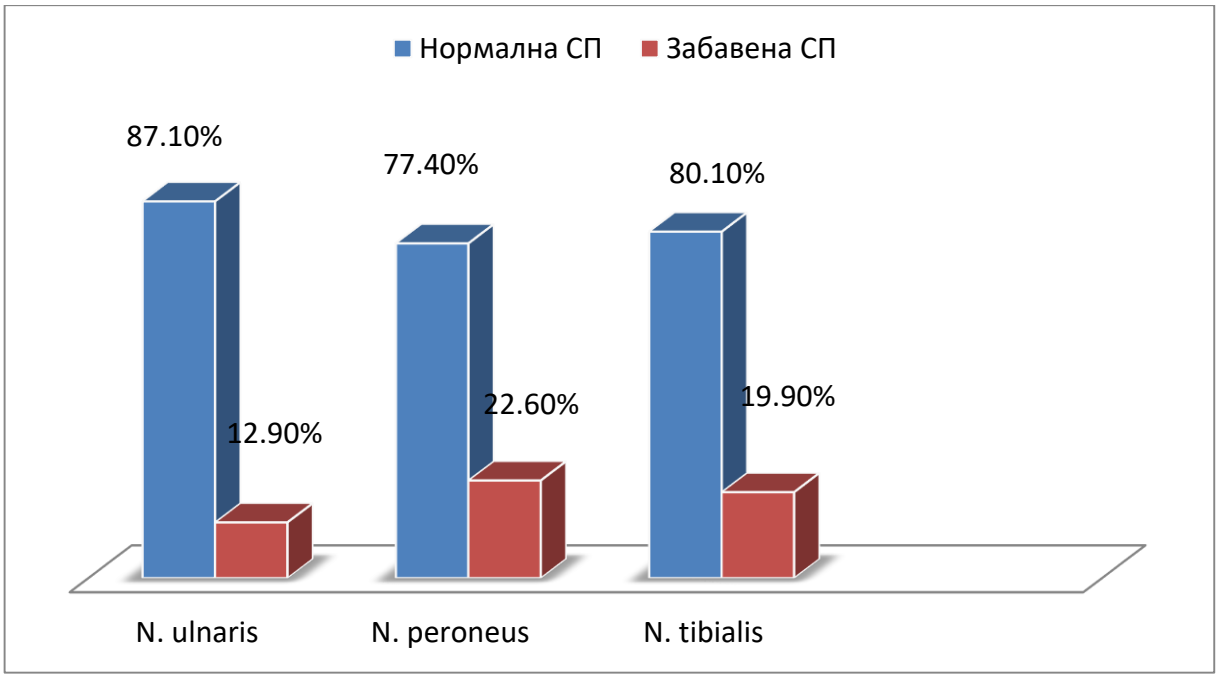


Фигура 18. Процентно съотношение на липсващия СНАП от n. ulnaris, n. medianus, n. suralis.

Вторият електрофизиологичен критерий е липсващ или с намалена А Н-рефлекс. В нашата кохорта Н-рефлекс от n. tibialis липсва при 67.7%, а в останалите 32.3% е с редуцирана амплитуда.

От проведените ЕНГ се установява нормална скорост на провеждане при по-голямата част от болните (фигура 19).

- n. ulnaris- в норма 87.1%; забавена- 12.9%
- n. tibialis- в норма 80.1%; забавена- 19.9%
- n. peroneus- в норма 77.4%; забавена- 22.6%



Фигура 19. Скорост на провеждане по моторните влакна при пациентите с болест на Friedreich

Мигателният рефлекс е с нормални параметри при изследваните болни с АФ.

Двадесет и девет от засегнатите са хомозиготни носители на патологична експанзия във GAA *FXN*-гена, а при двама патологичната по единия алел експанзия GAA се съчетава с точкова мутация Q148X по другия алел.

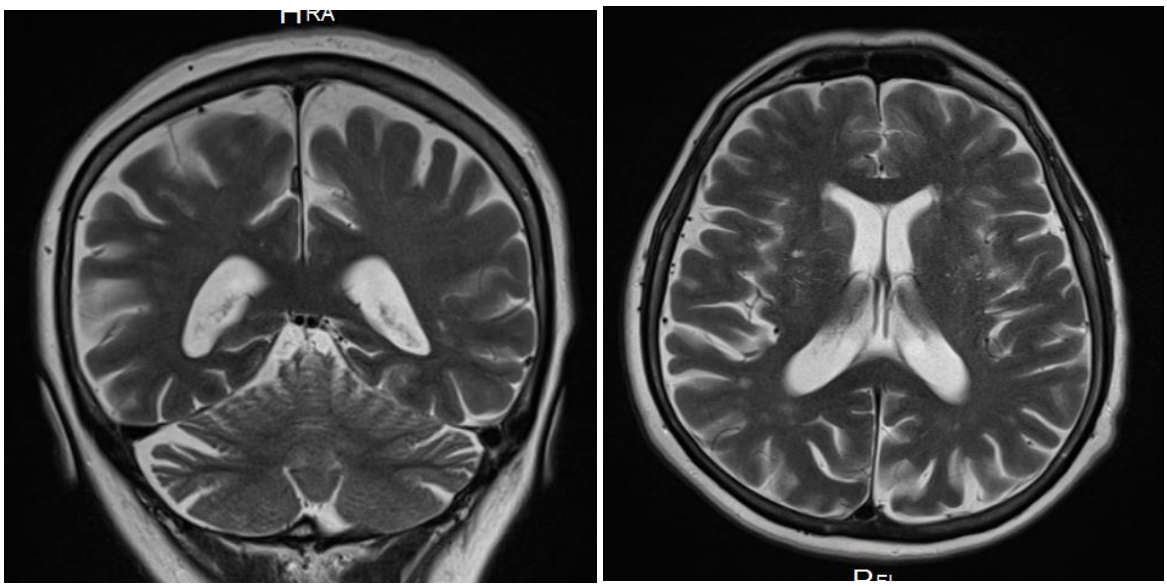
Специален интерес представлява болната с късно начало на заболяването. Диагнозата при нея е поставена на 57-годишна възраст, 27 г. след клиничното начало. От 30 годишна възраст е с нестабилна походка и тежест в долните крайници, които прогресирали във времето да степен на 36 г.в. да има нужда от помощно средство за придвижване. От 41- годишна възраст говорът станал трудно разбираем, като се затруднили затруднили се фините движения с ръцете, намалил се слухът. От 50-годишна възраст самостоятелната походка станала невъзможна.

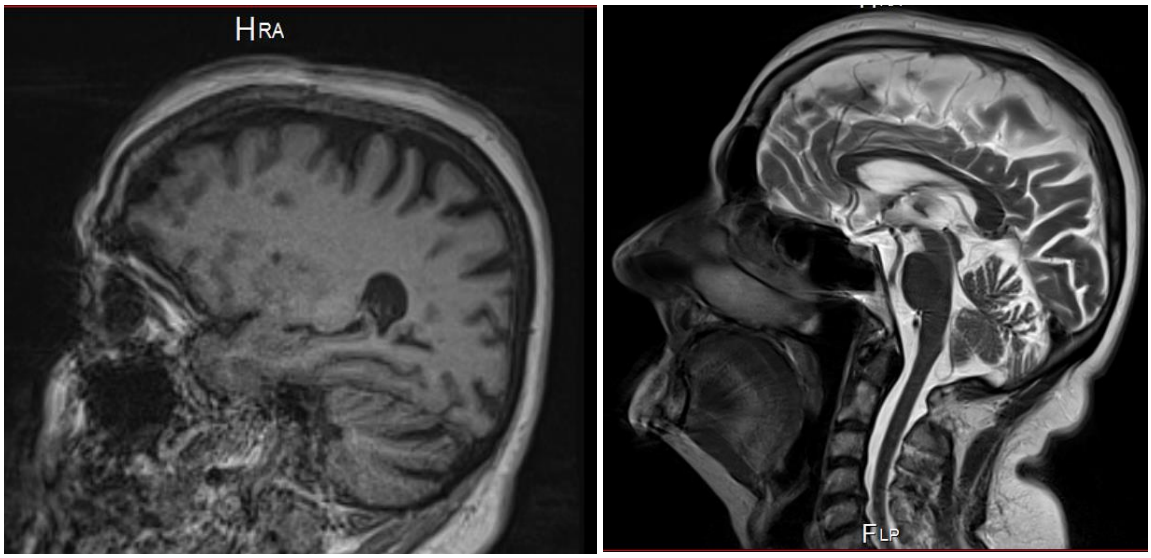
От неврологичното изследване на 57-годишна възраст са налице:

- Дискоординационен синдром- панцеребеларен с невъзможна самостоятелна походка, дисметрия и лек интенционен тремор при НПП двустранно и дисдиадохокинезия двустранно. Говорът е дизартричен- скандиран и дисфоничен. Плавнопроследяващите очни движения сакадирани, като е налице и дискретен хоризонтален нистагъм при поглед наляво
- Двустранен хипакузис

- Квадрипирамиден синдром- по-изразен за долни крайници с положителни патологични рефлекси на Хофман и Тръомнер двустранно Д>Л, положителни Бабински и Чадок, Опенхайм, Гордон и Шефер двустрано, Россолимо, Жуковски и Мендел-Бехтерев двустранно
- Полиневропатен синдром с липсващи стилорадиални, коленни и Ахилови рефлекси двустранно, смутена дълбока и сложна сетивност, смутен двумерно пространствен усет, суспектна дизестезия в долни крайници по дистален тип, силно смутен вибрационен усет в долни крайниц- Патела 0/8, малеоли 0/8, патела 0/8, спина илиака 8/8, в ръцете- 8/8. Установяват са хипотрофия на подбедрената мускулатура двустарнно, хипотрофия на mm. interosei, mm. thenat, hypothenar.

От ЕНГ не се отвеждат СНАП от сетивните влакна на четирите крайника, както и Н-рефлекс от n. tibialis, при съхранени А на СМАП от моторните нерви и нормална скрост на провеждане. МРТ на главният мозък е бил нормален до 50- годишна възраст, след което се установяват данни за малкомозъчна атрофия и единични глиозни фокуси в подкоровото бяло мозъчно вещество (фигура 20). При пациентката липсват данни за захарен диабет, кардиомиопатия и когнитивно засягане.





Фигура 20. МРТ на главния мозък при пациентката с късна форма на болестта на Friedreich с данни за малкомозъчна атрофия. А. CORONAR T2, Б AIXAL T2, В SAGITAL T1, Г SAGITAL T2

Обсъждане:

В съответствие със световните епидемиологични данни пациентите с болестта на Friedreich са най-голям брой в рамките на настоящото проучване (Harding A 1981; Alper G и съавт. 2003; Vankan P 2013**).**

Класически фенотип по възраст на начало и клинични прояви е налице при 96.7% от нашите болни, а само 1 пациент е с късно начало след 25- годишна възраст и сравнително по-доброкачествен ход със загуба на самостоятелна походка на 50-годишна възраст, без данни за сърдечно или ендокринно засягане. По данни на De Michele G и съавт. около 17% от пациентите в италианската кохорта са с късна форма (De Michele G и съавт. 1994). Тази разлика вероятно е свързана с по-рядкото изследване за болест на Friedreich при пациентите с атаксия с начало в зрялата възраст.

Типичните неврологични прояви като атаксия, СР арефлексия за горни и долни крайници, нарушена дълбока сетивност в долните крайници, положителен патологичен рефлекс на Бабински и pes cavus са налице при всички болни, което е в съответствие с предшестващи изследвания и описания (Harding A 1981; Alper G и съавт. 2003; Vankan P 2013).

В нашата кохорта сърдечно засягане се установява при 77.4%, като се описва концентрична левокамерна хипертрофия. Според някои автори е възможно да се

установи и изолирана септална хипертрофия (Alper G и съавт. 2003), но такъв тип промени не са установявани в нашата група.

Захарен диабет е диагностициран при 12.9%, което е в съответствие с описанията от други проучвания (Alper G и съавт. 2003; Pandolfo M и съавт. 1998). При болестта на Friedreich сравнително рано в хода на диабета се налага започване на инсулинова терапия (Harding A 1981; Alper G и съавт. 2003; Vankan P 2013).

В нашата кохорта, аналогично на предшестващите описания МРТ данни за малкомозъчна атрофия са налице при малък процент от болните (19.4%) и то в случаите, когато е проведен в по-късните етапи на заболяването (Alper G и съавт. 2003; Pandolfo M и съавт. 1998), докато атрофия в областта на шийния миелон се установява при всичките 12 пациенти, при които е проведена, което корелира с хистопатологичните промени (Alper G и съавт. 2003; Pandolfo M и съавт. 1998).

От направените изследвания при болните с болест на Friedreich се установява предимно сетивна невропатия. Най-постоянната електрофизиологична находка е липсата на СНАП за n. suralis при всички болни, докато при стимулиране на n. medianus и n. ulnaris СНАП е силно снижен или отсъства. Тези електрофизиологични особености корелират със селективната дегенерация на невроните в спиналните ганглии (Pandolfo M и съавт. 1998).

Вторият електрофизиологичен критерий е липсата на H-рефлекс при повечето болни, с изключение на трима, при които е силно намалена А, което подкрепя тезата за дегенерация на сетивните неврони в спиналните ганглии и на дорзалните коренчета. Загубата на големите миелинизирани влакна, което се открива и при млади болни, е следствие на дефект в съзряването и последваща дегенерация на специфични неврони и техните аксони (Bürk K 2017).

Запазеният мигателен рефлекс при изследваните болни с болестта на Friedreich потвърждава (Bhidayasiri R и съавт. 2015) теорията, че клетъчното ядро на n. trigeminus остава незасегнато. Това е още едно доказателство, че при болестта на Friedreich се засягат дебелите миелинизирани влакна, а влакната предаващи аферентния компонент на мигателния рефлекс са със средни размери, чиито аферентни клетъчни тела са също с малки или средни размери, поради което остават незасегнати.

Изследването на нервната проводимост по моторните и сетивните влакна на периферните нерви и H-рефлекса са важни за ранната диагноза на болестта на Friedreich. Електрофизиологичните промени не са свързани с продължителността на заболяването, а са генетично детерминирани.

При 6% (2/31- брат и сестра) от пациентите в проучването класическата патологична експанция GAA във *FXN*-гена по единия алел се комбинира с точкова мутация по другия, като това не променя тежестта или фенотипната характеристика на заболяването. Счита се, че двойните хетерозиготи за мутации в *FXN*-гена са около 4% от пациентите в световен мащаб и фенотипът им не се различава от този на останалите (Pandolfo M и съавт. 1999).

4.2.2. Атаксия-телангиектазия

В изследването са включени 28 пациенти (българо-мохамедани), 15 от които от женски пол и 13-от мъжки, с генетично доказани 2 мутации в *ATM* гена, които са с много по-леко протичане от класическия фенотип на атаксия-телангиектазия, т.е. са с клинична картина на вариант на заболяването.

Двадесет и седем от тях принадлежат към 3 големи родословия от района на гр. Доспат и гр. Сърница и една болна № 28 е спорадичен случай.

Тяхните основни клинични характеристики са представени на таблица 15.

Таблица 15. Клинични характеристики на българските пациенти с атаксия-телангиектазия- вариант.

Пациент номер	Генотип по отношение мутации в ATM гена	Пол	Дата на раждане	Възраст на начало	Дистонни и хореични хиперкинези				Тремор			Дистонична дизартрия	Дистонична дисфагия	Атаксия	Пирамидни белези	Телангиектазии	Неоплазми	Имунен дефицит	Алфа-фетопротеин	Невроизобразяващи изследвания на главен мозък (КТ/МРТ/ ПЕТ)
					Лице	Шия и трункус	Горни крайници	Долни крайници	Глава	Горни крайници	Долни крайници									
1.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	27.10.1973	17 г.	-	-	-	Д	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	НИ	МРТ- в норма
2.	p.V2716A/ p.V2716A	М	02.10.1976	16 г.	-	-	-	Д	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	43.01	МРТ в норма
3.	p.V2716A/ p.V2716A	М	17.06.1948	20 г.	-	-	Д>Л	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	НИ	НИ
4.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	16.08.1955	7 г.	+	+	Д>Л	+	-	Д	-	-	-	-	+	-	-	-	56.8	МР с данни за общомозъчна атрофия
5.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	19.06.1963	2 г.	+	+	Д>Л	Л>Д	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	39.3	НИ
6.	p.V2716A/ p.V2716A	М	25.10.1970	1 г.	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	НИ	НИ
7.	p.V2716A/	Ж	04.06.1971	14	+	+	Д>Л	+	+	+	-	+	+	Ny	-	-	-	-	48.16	МРТ и

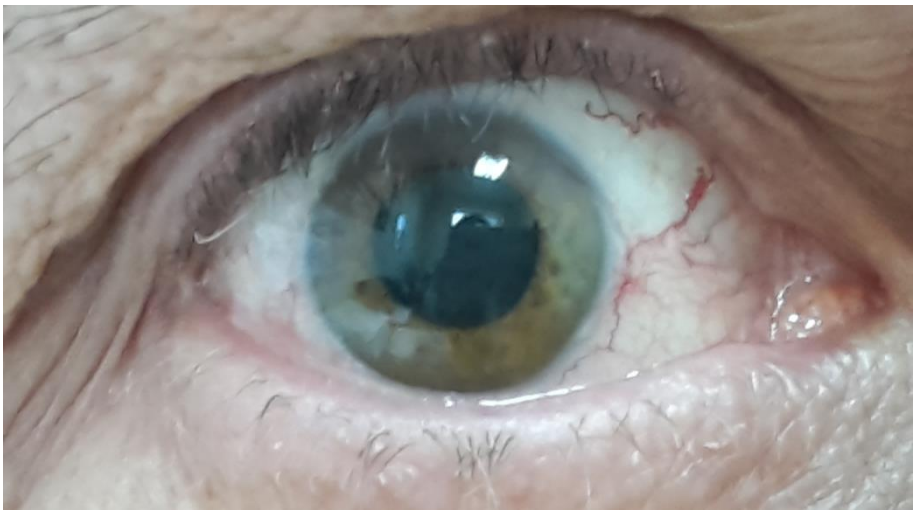
	p.V2716A			дн.															ПЕТ в норма
8.	p.V2716A/ p.V2716A	М	19.04.2005	1 г.	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	НИ	МРТ в норма
9.	p.V2716A/ p.V2716A	М	26.09.1957	18 г.	-	+	Д	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	8.5	МРТ в норма
10.	p.V2716A/ p.V2716A	М	03.01.1956	18 г.	-	-	-	-	+	Д>Л	-	+	-	-	-	-	-	-	НИ	МРТ в норма
11.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	05.06.1986	18 г.	-	+	-	-	+	Д>Л	-	-	-	-	+	-	-	-	НИ	МРТ- в норма
12.	p.V2716A/ p.V2716A	М	13.08.1975	1.3 г.	-	+	Л>Д	Л>Д	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	НИ	МРТ- в норма
13.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	2012 г.	1 г.	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	НИ	НИ
14.	p.V2716A/ p.V2716A	М	2010 г.	1 г.	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	НИ	НИ
15.	p.V2716A/ c.4909+1G >A	М	06.06.1952	40 г.	+	+	Д>Л	-	+	+		+	-	+	-	-	-	-	167	МРТ в норма
16.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	21.10.1985	13 г.	+	+	Л>Д	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	60.8	МРТ в норма
17.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	03.01.1972	1 г.	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	НИ	НИ
18.	p.V2716A/ p.V2716A	М	09.02.1966	1 г.	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	НИ	НИ

19.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	03.02.1955	14 г.	+	+	-	-	+	Д>Л	-	+	+	-	-	-	-	-	НИ	НИ
20.	p.V2716A/ c.4909+1G >A	Ж	08.01.1965	2 г.	+	+	-	+	+	Д>Л	+	-	-	-	-	-	-	-	НИ	НИ
21.	p.V2716A/ c.4909+1G >A	М	24.01.1959	4 г.	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	НИ	НИ
22.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	18.10.1984 г.	1 г.	-	-	-	-	+	Л>Д	-	+	-	-	-	-	-	-	112.4	МРТ в норма
23.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	31.01.2011	1 г.	-	наляво	-	-	-	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	18.9	МРТ в норма
24.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	04/01/1980	5 г.	-	наляво	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	83.2	МРТ в норма
25.	p.V2716A/ p.V2716A	М	10.09.1965	17 г.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	32.9	МРТ- в норма
26.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	05.03.1955	6 г.	+	+	+	+	+	Д>Л	+	+	+	Интенционентремор вляма ръка	-	+	-	-	25.4	МРТ- норма

27.	p.V2716A/ p.V2716A	Ж	28.05.1967	6 г.	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	НИ	НИ
28.	p.V2716A/ p.Lys119	Ж	12.05.1987	0.5г.	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	351.8	МРТ- Малкомозъчна атрофия

Средната възраст на начало при изследваните болни е 8.3 г. ± 9.3 г., с вариация от 14 дена до 40 г., въпреки относителната генетична хомогенност, което предполага участието и на други гени модификатори, обуславящи тежестта на заболяването.

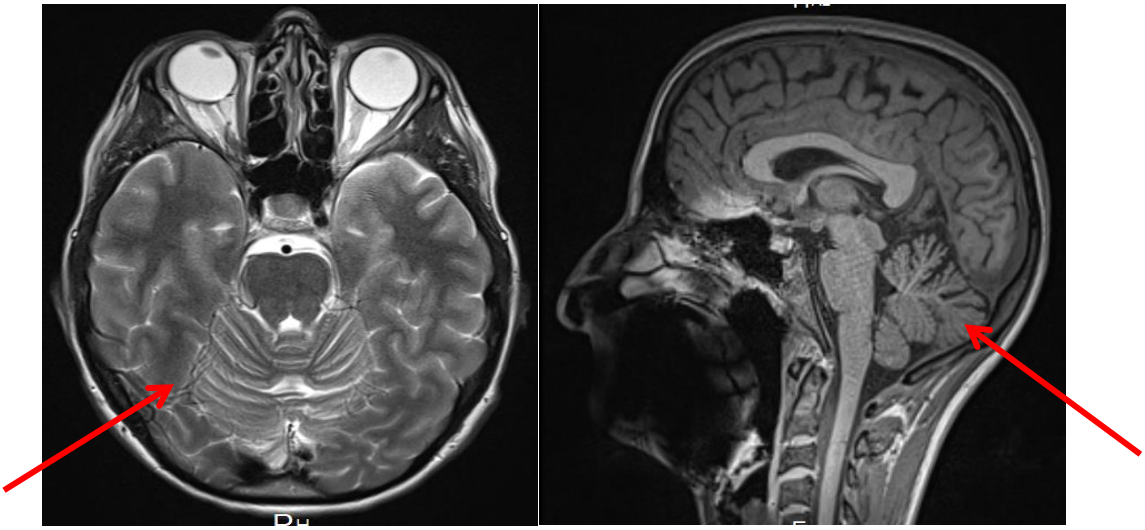
Основните клинични прояви включват дистонни хиперкинези, статичен и постурален тремор, ангажиращи предимно шията и горните крайници, дистонична дизартрия и при по-тежките случаи и дисфагия. Хореични хиперкинези се набюдават при 10/28, а миоклонии- при 5/28. Тези прояви бавно прогресират във времето и са с различна тежест. Лека статична и локомоторна атаксия е налице при 5/28 (SARA 1-4). При 4/28 се установяват дилатирани конюктивални съдове (фигура 21), които не са класическите телангиектазии, наблюдавани при класическия вариант на заболяването. Когнитивното функциониране на болните е в рамките на нормата за съответната възраст.



Фигура 21. Дилатирани конюнктивални съдове при пациент №15.

При 4/17 засегнати са налице данни за лека аксонна невропатия в долните крайници със снижени СМАП, респ. СНАП от nn. peronei и nn. surales.

МРТ на главен мозък е нормален, без данни за малкомозъчна атрофия или дегенеративни промени в областта на базалните ганглии при 16/17 изследвани, като само при една пациентка (номер 28) се установява малкомозъчна атрофия (фигура 22). Тя обаче е двоен хетерозигот за мутации p.V2716A/ p.Lys119 в ATM-гена.



Фигура 22. МРТ на главен мозък при пациент №28 (двоен хетерозигот p.V2716A/ p.Lys119) с данни за малкомозъчна атрофия (червена стрелка). A Axial T2; B Sagital T1

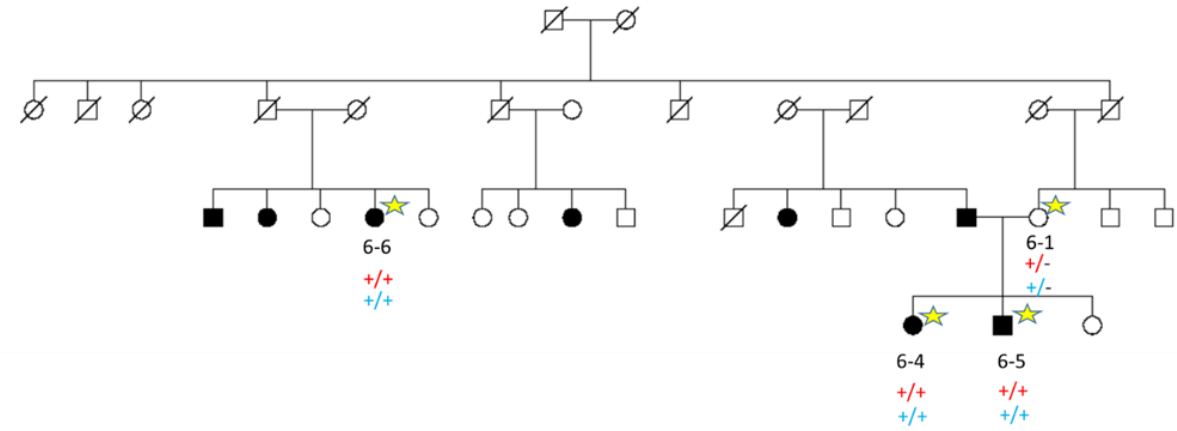
AFP е повишен при всички 13 болни, при които е изследван, което следва да се използва като скринингов маркер при съмнение за заболяването. Липсва корелация между тежестта на заболяването и стойността на алфа-фетопротеина в серума.

При никой от пациентите няма данни за много чести и тежки инфекции в детска възраст.

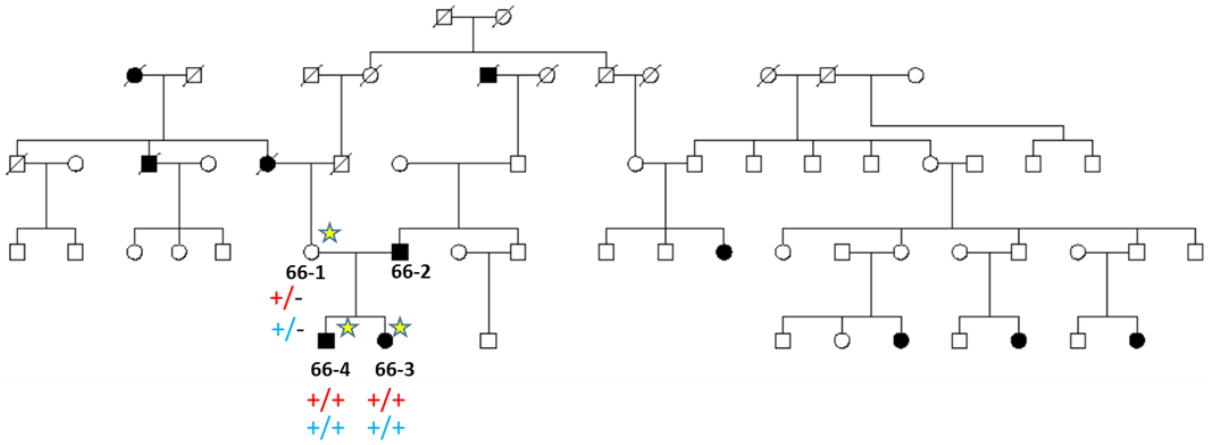
При 5/5 имунологично изследвани се установяват повишени ANA, като 3/5 са с абсолютна лимфопения, без анамнестични данни за чести инфекции. Липсва анамнеза за по-голяма чесстота на неоплазми след засегнатите и техните родственици, което не е типично, защото дори пациентите с вариантната форма на АТ са с по-висока честота на неоплазми.

Генетичната диагноза е поставена чрез екзомно секвениране (WES whole exome sequencing), (фигура 23, 24 и 25). Хомозиготи с мутация c.8147T>C (p.V2716A) в *ATM* гена са 24 от изследваните, останалите 4 са двойни хетерозиготи, при които горепосочената мутация се комбинира с p.Lys119 или c.4909+1G>A (фигура 26).

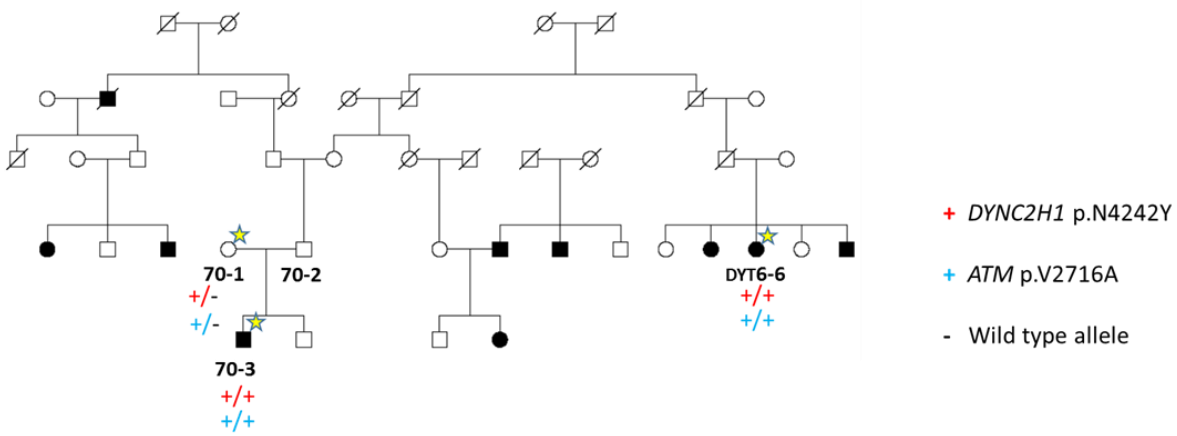
При пациент №2 чрез Western blot е оценена концентрацията на ATM протеина в лимфобласти в сравнение с контроли с други заболявания. На фигура 27 се установява, че концентрацията на протеина не е намалена, но явно функцията е смутена.



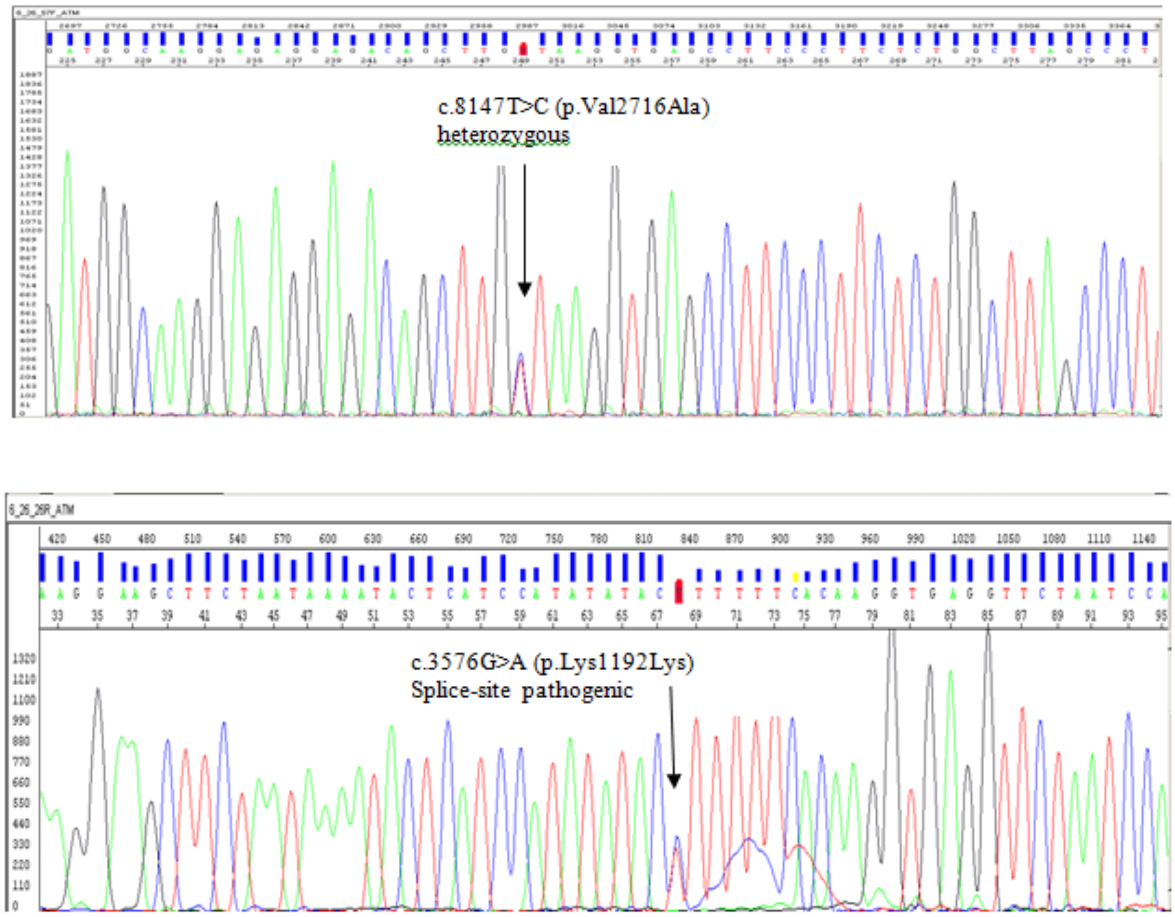
Фигура 23. Родословие 1 с АТ-вариант.



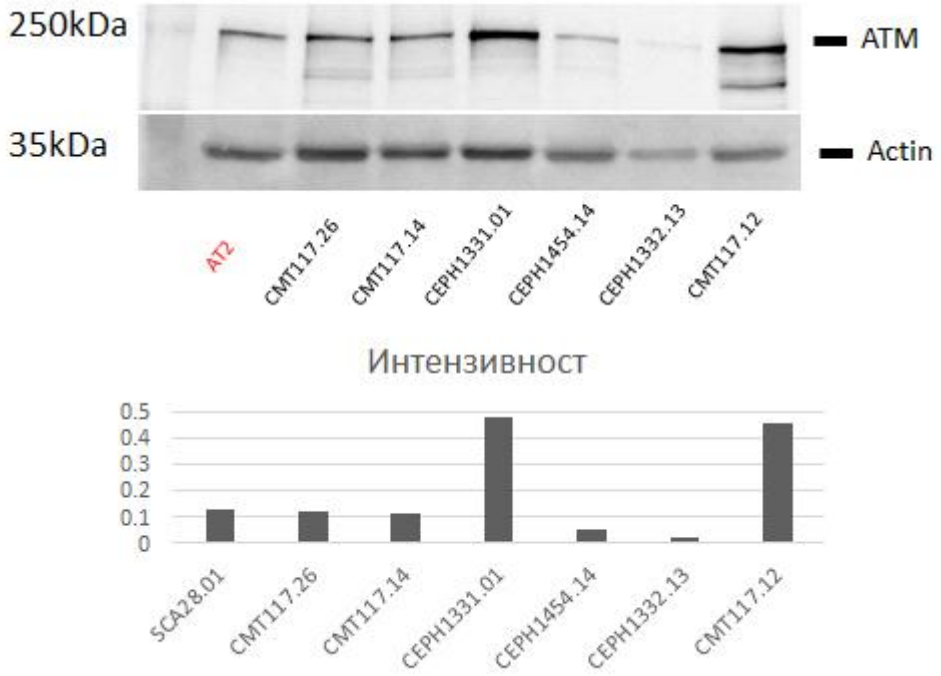
Фигура 24. Родословие 2 с АТ-вариант.



Фигура 25. Родословие 3 с АТ-вариант.



Фигура 26. Генотип на пациент № 28.



Фигура 27. Western blot е оценена концентрацията на ATM протеина в лимфобласти в сравнение с контроли с други заболявания. Пациент №2 е отбелязан в червено, като AT2.

Предвид установената концентрация на случаите на АТ-вариант в района на градовете Доспат и Сърница и наличието на псевдодоминантен тип на унаследяване в трите представени родословия се проведе скринигово изследване от 100 филтърни бланки на новородени от райни за носителство на двете типични мутации.

От скрининговото изследване е установен 1 носител- 1% носителство на p.V2716A в ATM гена.

Обсъждане:

В класическия вариант атаксия-телангиектазия е мултисистемно заболяване с начало в детската възраст, при което мутациите в *ATM*-гена водят до прогресираща церебеларна атаксия, телеангиектазии, повишен риск от неоплазми, радиосензитивност, имунен дефицит и нарушен фертилитет (Perlman SL и съавт. 2012; Shiloh Y и съавт. 2013). Развитието на молекулярногенетичните изследвания в последното десетилетие дава възможност при пациенти с лек или „атипичен“ фенотип да бъдат идентифицирани нови генни варианти в *ATM* (Dork T. И съавт. 2004; Keimling M и съавт. 2011; Verhagen MM и съавт. 2012). Спектърът от клинични прояви, обусловени от мутации в *ATM* гена, значително се разширява, включвайки вариантните форми с картината на изолиран екстрапирамиден хипотонично-хиперкинетичен синдром с преобладаващо засягане на шията и горните крайници, без атаксия, телангиектазии, но винаги с повишен AFP (Verhagen MM и съавт. 2009; Saunders-Pullman R и съавт. 2012; Чамова Т и съавт. 2019).

В България е установен ендемичен район на варианта на АТ в гр. Доспат и гр. Сърница сред българо-мохамедани, при които това АР заболяване се наблюдава с псевдодоминантен тип на унаследяване в до 4 последователни поколения, което се свързва с високата честота на носителство на p.V2716A в *ATM* гена (1% от новородените) и вероятно по-ограничената генетична вариабилност в това религиозно малцинство. Лека статична и локомоторна атаксия е налице при малък брой пациенти 5/28 (SARA 1-4), което се различава значително от класическите форми на АТ, при които ранната атаксия, водеща до загуба на самостоятелна походка преди 10-годишна възраст е основна характеристика на заболяването (Crawford TO 1998; Тодорова Д и съавт. 2007; Verhagen MM и съавт. 2009). Тази фенотипна вариабилност силно

затруднява диагнозата, като тези пациенти са с предшестващи диагнози есенциален тремор и фокална или генерализирана дистония (Verhagen MM и съавт. 2009).

Вариантът на АТ е описан и в други инбредни популации, като са представени големи групи пациенти. Saunders-Pullman R и съавт. представят 35 пациенти от канадски мемонити с дистония-тремор синдром с преобладаващо ангажиране на шията и горните крайници, с начало между 1 и 20 г., аналогично на българската кохорта (Saunders-Pullman R и съавт. 2012). При част от засегнатите е била налична и нестабилна походка в детството, която не се наблюдава впоследствие. В някои случай дистонията е толкова тежка до степен да се наблюдава каптокормия (Paucar M. и съавт. 2018). Въпреки, че неврологичното засягане е по-леко и предимно с характер на екстрапирамидни хиперкинези, честотата на злокачествените заболявания е по-висока в сравнение с тази в общата популация (Saunders-Pullman R и съавт. 2012). За повишен от неоплазми липсват данни при нашите болни и техните здрави родственици, хетерозиготни носители. Може да се спекулира, че ефектът на мутацията p.V2716A е по-доброкачествен поотношение на риска от туморогенеза, но за доказване на тази хипотеза са необходими по-задълбочени функционални изследвания. Schon K. и съавт. описват най-голямата кохорта от пациенти с вариант на A-T, при които началото е предимно през първото десетилетие, по-рядко във второто (Schon K и съавт. 2019). Диагнозата е поставена между 1 и 20 г. след началото на оплакванията. Засегнатите са разделени на три основни групи в зависимост от водещия фенотип: 1. пациенти с церебеларна атаксия и/или полиневропатия, без или с минимални екстрапирамидни прояви; 2. болни с атаксия, полиневропатия и екстрапирамидни прояви; 3. пациенти с водещи екстрапирамидни прояви. Системните прояви са много леки, но рискът от неоплазми и тук е значително повишен.

Установената в нашата кохорта пациенти с АТ-вариант най-честа мутация p.V2716A в *ATM*-гена е описана и в предишни проучвания, но в комбинация с други c.5932 G_T (p.Glu1978X), (Verhagen MM и съавт. 2009) и c.7517–7520delGAGA (p.Arg2506ThrfsX3), (Demuth I и съавт. 2011) в рамките на двойно хетерозиготно носителство. И при тримата описани болни клиничната картина е атипична, в рамките на АТ-вариант. Въпреки установените запазени нива на ATM протеина при Western blot на пациент №2, хомозигот за p.V2716A в *ATM*-гена, функционалните изследвания демонстрират намалена, но все пак резидуална активност на ATM киназа (Verhagen MM и съавт. 2009; Demuth I и съавт. 2011), както и умерено намалена фофсорилираща активност по отношение на субстрата p-KAP1 (Fiévet A и съавт. 2019). Тези данни

обясняват по-лекия клиничен фенотип в нашата кохорта, при която водещи са дистонните хиперкинези и тремора, но липсва имунен дефицит и инфертилитет.

Това проучване дава възможност за профилактика на нови случаи в засегнатите семейства и поставя въпроса за периодичен скрининг за неоплазми след засегнатата популация.

4.2.3. AOA2

В България са доказани двама болни с това заболяване (таблица 16).

Таблица 16. Клинични характеристики на пациентите с AOA2.

	Пациент №1	Пациент №2
Пол	Мъжки	Мъжки
Възраст на начало	18 г.	20 г.
Възраст при поставяне на диагнозата	29 г.	23 г.
Неврологичен статус-синдроми	Дискоординационен Лек полиневропатен	Дискоординационен Полиневропатен- изразен
SARA	20	18
Неврофталмолог	Нистагъм, без окуломоторна апраксия	Нистагъм, без окуломоторна апраксия
ЕНГ	Аксонна невропатия	Аксонна невропатия
Невропсихолог	Нормално функциониране	ЛКН
AFP	84.7	94.36
МРТ	Малкомозъчна атрофия	Малкомозъчна атрофия
Генетичени резултат	делеция в екзон 7, c.5825T>C в *SETX*- гена	c.6106+1G>T, c.5825 T>C в *SETX*- гена

Пациент №1

Първият пациент е на 29 г., към момента на поставяне на диагнозата, фамилно обременен със сестра, по-голяма с 3 г. с аналогични оплаквания. Роден е от втора нормално протекла бременност и раждане на термин. Има нормално ранно психомоторно развитие- проходил на 1 г., фразеологична реч от 2-годишна възраст. Първите прояви на заболяването датират от 18- годишна възраст, когато се появили

залитане и нестабилност при ходене. От 22 г. се добавили и нарушения в говора, който станал по-насечен и експлозивен.

От неврологичния статус се установяват:

• Дискоординационен панцеребеларен синдром със статична и локомоторна атаксия в неопределена посока, атактична походка, възможна с чужда помощ. Налице е и динамична атаксия с дисметрия, интенционен тремор и адиадохокинезия в четирите крайника. Говорът е скандиран. Установяват се хоризонтален и верикален нистагъм.

• Полиневропатен синдром с отслабени стилорадиални и ахилови рефлекси двустранно.

При изследването на алфа фетопротеин (AFP) в серума той е повишен 84.7 (норма до 5.8). ЕНГ е с данни за периферностволова увреда от аксонален тип на сетивните и моторните влакна на долните крайници.

МРТ на главен мозък е със атрофия на вермиса и двете малкомозъчни хемисфери, широка горна церебеларна и церебромедуларна цистерни.

От невроофталмологичното изследване не се установява окуломоторна апраксия. Налице са хоризонтален и вертикален нистагъм, подчертана сакадираност на плавно проследяващите очни движения във всички посоки. Когнитивното функциониране на пациента е в норма.

От молекулярно-генетичното изследване се установява, че болния е двоен хетерозигот по делеция в екзон 7, унаследена от майката и погрешносмислена мутация c.5825T>C, унаследена от бащата.

Пациент №2

Вторият пациент е на 23 г., при поставяне на диагнозата, без данни за фамилна обремененост за атаксии и полиневропатии. Роден е от втора нормално протекла бременност и раждане на термин. Има нормално ранно психомоторно развитие- проходил на 10 месеца, фразеологична реч от 2-годишна възраст. На 20-годишна възраст по повод на изтръпване на долните крайници, е проведена ЕНГ с данни за аксонен тип полиневропатия. От ликворното изследване са установени левкоцити 3x106/л; белтък 0.75 г/л; електрофореза- дифузно увеличение на гама-глобулините. Изследвани антитела за HIV, HBV, HCV, които били отрицателни. От 21-годишна възраст походката станала нестабилна, започнал да залита, чувствал се замаян, говорът

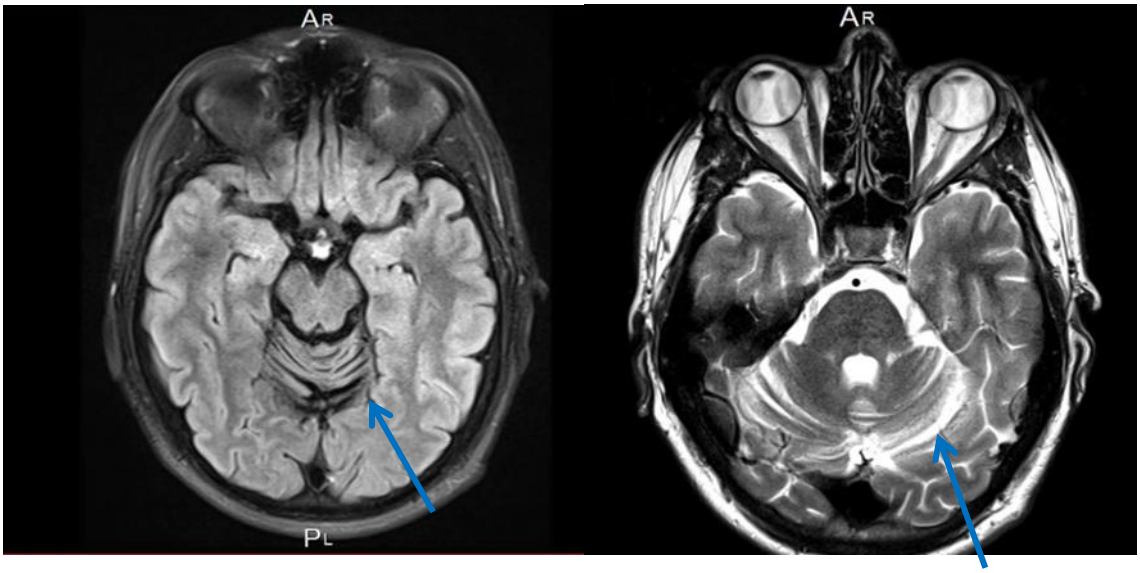
станал по-неясен. Добавила се слабост в долните крайници от около 22- годишна възраст. От неврологичния статус на пациента на 23-годишна възраст са налице:

- Дискоординационен панцеребеларен синдром- със статична, локомоторна атаксия в неопределена посока, при пробата на Ромберг залита с отворени и затворени очи. Походка му е атактична, на широка основа. Установява се динамична атаксия с лек интенционен тремор и дисметрия при НПП и КСП. Говорът му е дизартричен, скандиран. Плавнопроследяващите очни движения са сакадирани. Налице е хоризонтален и вертикален нистагъм.
- Полиневропатен синдром с отслабени стилорадиални и липсващи коленни и ахилови СР, лека перонеална пареза двустранно, слабост в дисталните отдели на горни крайници, дистална хипестезия в долните крайници за повърхностна сетивност и вибрационен усет.

При изследването на алфа фетопротеин (AFP) в серума той е силно повишен 94.36 (норма до 5.8). ЕНГ е с данни за аксонна невропатия с ангажиране на сетивни и двигателни влакна на горни и долни крайници. МРТ на главен мозък е с данни на атрофични промени на вермиса и малкомозъчни хемисфери (фигура 29).

От неврооофталмологичното изследване не се установява окуломоторна апраксия. Налице са двустранен gaze-evoked нистагъм при декстро- и левоверзия, подчертана сакадираност на плавно проследяващите очни движения във всички посоки. Когнитивното функциониране на пациента е в диапазона лекото когнитивно нарушение.

Генетичното изследване установява, че пациентът е двоен хетерозигот за мутации c.6106+1G>T, унаследена от бащата и c.5825 T>C, унаследена от майката.





Фигура 29. МРТ на главен мозък при пациент №2 с АОА2. Данни за атрофия на малкомозъчния вермис и хемисфери (синя стрелка). А. Axial T2 FLAIR. Б. Axial T2. В Sagital T2

Обсъждане: АОА2 е заболяване, чиито основни клинични прояви включват начало в юношеска/млада възраст, прогресираща атаксия, аксонна полиневропатия, окуломоторна апраксия при около 50% от случаите и повишен AFP (Criscuolo C и съавт. 2006). Представените болни са двойни хетерозиготи по мутации в SETX гена, като една от мутациите c.5825 T>C е налице и при двамата болни, без те имат някакво родство. Началото при двамата представени болни е през второто десетилетие, като те са и изразена и прогресираща във времето церебеларна симптоматика, но се различават по тежестта на полиневропатната симптоматика- леко изразена при първия болен, без дистална слабост и хипестезия и с налична перонеална слабост, смутена повърхностна сетивност и вибрационен усет при втория пациент. И при двамата болни нивата на AFP са повишени (Anheim M и съавт. 2010). Предвид факта, че две са основните форми на АР атаксии с повишен AFP- АОА2 и атаксия телангиектазия, изследването му при болни с неизяснени церебеларни атаксии би улеснило поставянето на диагнозата.

Въпреки че наименованието на заболяването включва окуломоторна апраксия, този симптом е наличен при половината от засегнатите болни (Tazir M и съавт 2009). При нашите два случая не се установява окуломоторна апраксия.

При пациенти с комбинация на атаксия с полиневропатия изследването на AFP е важен елемент на диагностичния процес.

4.2.4. Церебротендинозна ксантоматоза

Представяме двама болни от мъжки пол с церебротендинозна ксантоматоза. Те са спорадични случа, принадлежащи към различни родословия. Техните клинични особености са представени на таблица 17.

Таблица 17. Клинични прояви на пациентите с церебротендинозна ксантоматоза.

	Пациент №1	Пациент №2
Пол	Мъжки	Мъжки
Възраст на начало	8 г.	10 г.
Начални клинични прояви	Трудно повлияваща се диария	Слабост в долните крайници
Възраст при поставяне на диагнозата	32 г.	39 г.
Неврологичен статус-синдроми	Квадрипирамиден Дискоординационен Лек полиневропатен Когнитивен дефицит	Квадрипирамиден Дискоординационен Лек полиневропатен Когнитивен дефицит
SARA	12	15
Ксантоми на ахилесовите сухожилия	Да	Да
Кифосколиоза	Да	Не
Неврофталмолог	ВОД=0,5 н.к. ВОС=0,8 н.к. ПОС - Артефакия окули утр.;	VOD=0,6; VOS=0,7; ПОС - Артефакия окули утр
ЕНГ	Аксонна невропатия	Аксонна невропатия
ЕЕГ	ЕЕГ от алфа тип с леки дифузни неспецифични промени. в широки граници на нормата за възрастта.	Не е провенено
Невропсихолог	IQ 70%; MMSE 26	IQ 65%; MMSE 20
МРТ	Корова атрофия	Корова и малкомозъчна

		атрофия
Ехография на коремни органи	Хепатоспленомегалия	Хепатоспленомегалия
Генетичени резултат	c.776A>G;p.(Lys259Arg) c.1184+1G>A	c.646 G≥C (pAla216Pro) c.1184+1 G≥A

Пациент №1 е мъж на 43 г. с начало на заболяването от 8-годишна възраст, когато се появила трудно повлияваща се диария. На 12 г.в. е установена кифосколиоза. На 15 годишна възраст на родителите направило впечатление, че поведението на болния е инфантилно, трудно се справял в училище. Тогава за първи път е консултиран от невролог на 15 г., когато е установен квадрипирамиден синдром и граничен интелект. Проведена е ЕЕГ с данни за изоставане в съзряването на коровата електрогенеза и генерализирана бавновълнова активност. На същата възраст направена ЕМГ с данни за аксонна периферностволова увреда от аксонене тип на сетивните и двигателни влакна на четирите крайника. Тогава са установени данни за точновидни и петнисти мътнини в задния полюс на лещата. Обсъдена е болест на Марфан. Поради прогресивно влошаване на зрението на 20- годишна възраст е установена двустранна нуклеокортикална катаракта, като са проведени и операции на двете очи. От 31-годишна възраст започнал да се спъва, променила се походката. Проведен МРТ на главния мозък с данни за корова атрофия.

На 32- годишна възраст неврологичното изследване установява:

- Квадрипирамиден синдром, по-изразен за долни крайници, с оживени СР в четирите крайника с разширени рефлексогенни зони, неизчерпващи се клонуси на стъпалата двустранно, патологични рефлекси на Хофман и и Бабински (+) двустранно, спастично повишен мускулен тонус в долни крайници. Походка-спастично-атактична невъзможна без помощни средства.
- Дискоординационен синдром, панцеребеларен, по-изразен палеоцеребеларен, със статична и локомоторна атаксия, отрицателен Ромберг, лека дисметрия при НПП и тремор при КСП двустранно.
- Полиневропатен синдром по-изразен за долни крайници с тибиална и перонеална слабост, хипотрофии на мускулите на подбедриците дистално.
- Когнитивен дефицит.

Уплътнени са Ахилесовите сухожилия- т.нар. ксантоми

Аудиометрията е с данни за двустранно невросензорно намаление на слуха. Тогава е проведена и ехография на коремни органи с данни за хепато и спленомегалия.

Невропсихологичната оценка установяла, че пациентъте с граничен интелект IQ 70%; MMSE 26;

Генетичното изследване установява наличието на 2 мутации в *CYP27A1* гена: 1) Missense мутация- c.776A>G;p.(Lys259Arg)- унаследена от майката. 2) Splice-site мутация- c.1184+1G>A- унаследена от бащата.

Пациент №2 е мъж на 39 г., с оплаквания, датиращи от 10-годишна възраст, когато се появила слабост в краката, предимно при слизане надолу. Започнал да залита при ходене. На 20-годишна възраст по време на военна служба са установени двустранни катаракти и двете очи са оперирани. През 2011 г. е проведен МРТ на главен мозък с данни за начална мозъчна и малкомозъчна атрофия.

От неврологичния статус на болния са установени:

- Полиневропатен сензомоторен синдром с лека перонеална и тибиална парези, отпадна сетивна симптоматика- смутен вибрационен усет в долни крайници 5/8 в областта на малеолите, хипотрофии на мускулите на дете подбедрици; пес кавус; хипотрофии на мускулите на предмишниците, mm thenar, hypthenar et interossei. Палеоцеребеларен синдром с лека статична и локомоторна атаксия в неопределена посока. Хоризонтален и ротаторен нистагъм в хоризонтална посока.
- Квадрипирамиден синдром с оживени СР в четирите крайника. Кожна коремна арефлексия.
- Когнитивен дефицит.
- Ксантоми в областта на двете Ахилесови сухожилия

ЕМГ (13.03.2019 г.) Периферностволова увреда на сетивни и двигателни

От невропсихологичната оценка установяла, че пациентът е с лека умствена изостаналост IQ=65% и MMSE=20.

Ехографията на коремни органи демонстрира хепато- и спленомегалия.

От генетичното изследване се установява, че пациентът е двоен хетерозигот за мутации в c.646 G≥C (pAla216Pro) и c.1184+1 G≥A в *CYP27A1* гена.

Обсъждане: Церебротендинозната ксантоматоза е наследствено метаболитно заболяване с натрупване на липиди, при което е налице мултиорганно засягане (Nie S и съавт. 2014; Pilo-de-la-Fuente B и съавт. 2011). Основни клинични прояви са хронична

диария, катаракти, сухожилни ксантоми, остеопороза, неврологично засягане в рамките на атаксия, квадрипирамиден синдром, полиневропатия, когнитивен дефицит и психични прояви при повишени нива на холестанол и жлъчни киселини в серума и урината.

Представените двамата пациента се с класически фенотип и изразена неврологична симптоматика, като при пациент №1 първите прояви са гастроинтестинални с хронична диария, налична и към момента на диагнозата, а при втория болен са неврологични- слабост в долните крайници и атаксия.

От неврологична гледна точка при никой от болните не са установяват епилептични пристъпи и екстрапирамидни прояви, без да са налице и МРТ данни за лезии в областта на базалните ганглии (Nie S и съавт. 2014), за което може да спекулираме, че е обусловено от комбинацията на мутациите в *CYP27A1* гена при нашите болни (Stelten BML и съавт. 2019).

И при двамата болни има данни за ранни двустранни катаракти (Dotti MT и съавт. 2001), наложили операции и ксантоми на ахилесовите сухожилия, които са патогномонични за болестта. Висцералното засягане е лимитирано до хепато- и спленомегалия при нормални чернодробни ензими и без данни за хиперспленизъм.

При двамата болни диагнозата е поставена от 24 до 29 г. след първите прояви (между 31 и 39 годишна възраст) и към момента на поставяне на диагнозата те са с разгърната картина на неврологично засягане. Това диагностично забавяне не е по-различно от установеното в други европейски страни (Pilo-de-la-Fuente B и съавт. 2011), но е важно да се намали предвид възможностите за лечение.

Нашите болни са двойни хетерозиготи за мутации в *CYP27A1,* като въпреки липсата на родство те имат обща splice-site мутация- c.1184+1G>A. Най-вероятно церебротендинозната ксантоматоза е заболяване, което остава скрито в групата на спастичните атаксии или комплицирания вариант на НСП.

4.2.5. Атаксия с дефицит на витамин Е

Представяме първия диагностициран пациент в България с атаксия с дефицит на витамин Е. Мъж на 37 г., роден от нормално протекла бременност и раждане, с нормално невропсихично развитие, чиите оплаквания започват от 7-годишна възраст с треперене на ръцате, което от 20-годишна възраст обхванало и главата. От 34-годишна възраст започнал да получава пристъпи, по време на които гледа втренчено,

пребледнява, прави движение с дясната ръка, сякаш се опитва да сграбчи нещо, като няма спомен за случилото се. Тези пристъпи били ежедневни, тогава е поставена диагнозата криптогенна епилепсия и е започната терапия с Невротоп ретард 2 х 300 мг. с добър ефект.

От неврологичния статус се установяват:

- Дискоординационен синдром със статична, локомоторна атаксия, лека дисметрия и интенционенетремор при НПП и КСП, дизатричен говор (SARA 15
- Полиневропатен синдром с лека тибиална и перонеална пареза, липсващи СР в долните крайници и отслабени в горните крайници.
- Екстрапирамиден синдром със статичен и постурален тремор в горните крайници.

ЕНГ е с данни за периферностволова уврена на сетивните влакна на крайниците, ЕЕГ е в норма, КТ на главен мозък е в норма. От невропсихолотичното изследване болния е без данни за когнитивен дефицит. От неврофталмогогичното изследване не се установяват данни за пигментен ретинит.

WES установява хомозиготно носителство на мутация c.552G≥A, p.Thr184 в *TTPA*-гена. При пациента е започната терапия с витамин Е 40 мг/кг. Със стабилизиране на атаксията.

Обсъждане: Откритият български пациент е с известна мутация в *TTPA*-гена, като началото му е класическо в детска възраст, но фенотипът е сравнително по-лек, с някои атипични характеристики, като епилепсия с комплексни парциални пристъпи, съхранена когниция и нормално зрителна острота при нормален неврофталмологичен статус.

Епилептичните пристъпи не се посочват, като типична характеристика за AVED, но има едино съобщение. Müller KI и съавт. описват пациентка с AVED, при която ГТКП са от 11-годишна възраст и са с добър ефект от терапия с Lamotrigine (Müller KI и съавт. 2011) и витамин Е. Теса предшествали атаксията. В проучване на 100 деца с епилепсия с ГТКП и сравнение със 100 деца здрави контроли, при тези с епилепсия се установявят по-ниски нива на витамин Е. Дефицитът на този витамин, който е мастноразтворим антиоксидант в ЦНС може да се обсъжда като потенциална причина за епилепсия (Ogunmekan AO и съавт. 1979).

Въпреки, че зрителните нарушения се считат за типична особеност, насочваща към заболяването, в северноафриконската кохорта от 132 болни само 2.3% са с

пигментен ретинит (El Euch-Fayache G и съавт. 2014). При пациента от ЕНГ е налице аксонна сензорна невропатия, която се описва при около 34% от пациентите (El Euch-Fayache G и съавт. 2014).

При пациенти с атаксия, квадрипирамиден синдром, полиневропатия е важно да се изследват серумните концентрации на витамин Е, защото това е една от лечимите форми на атаксия.

4.2.6. Desequilibrium syndrome-церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1)

Представяме трима болни с DES (две жени и един мъж) от две последователни поколения, принадлежащи към едно ромско семейство от групата на калдерашите, известни със своята ендогамност. Клиничните особености на болните са представени на таблица 18.

Таблица 18. Клинични характеристики на българските пациенти с Desequilibrium syndrome-церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1)

Пациент №	Kn II-1	Kn II-2	Kn III-1
Възраст на изследване (г.)	Починала на 40	40	19
Пол	Женски	Женски	Мъжки
Бременност и раждане	Нормални	Нормални	Нормални
Възраст на прохождане с подкрепа (г.)	11-12	10	10
Фразеологична реч (г.)	16	16	10
Епилептични пристъпи	Не	Не	Не
Ръст (cm)		150	154
Телесна маса (kg)		51	42
Обиколка на главата (cm)		50	45
Хипертелоризъм	Не	Не	Не
Високо небце	Да	Да	Да
Неврологична оценка			
Атаксия (SARA)	Да[а]	Да	Да
Походка (0-8)		7	8
Стоеж (0-6)		6	6
Седеж (0-4)		1	1
Дизартрия (0-6)		4	4
Посочване с пръст (Д+Л средно)/2 (0-4)		Не е изследвано[б]	Не е изследвано[б]
Носопоказалечна проба (Д+Л средно)/2 (0-4)		1	1

Адиадохокинезия (Д+Л средно)/2 (0-4)		Не е изследвано[б]	Не е изследвано[б]
Колянно-стъпална проба (Д+Л средно) /2 (0-4)		Не е изследвано[б]	Не е изследвано[б]
Обща оценка SARA (0-40)[с]		19/28	20/28
СР в четирите крайника	Патологично оживени	Патологично оживени	Патологично оживени
Патологични рефлекси	Не	Не	Не
Страбизъм	Да	Да	Не
Погледно провокиран нистагъм	Да	Да	Да
Интелектуален дефицит	Умерен	Умерен	Тежък
МРТ на главен мозък			
Общо намален обем на мозъка		Да	Да
Мозъчна атрофия		Не	Не
Корови гънки		Пахигирия	Пахигирия
Малкомозъчна хипоплазия		Изразена- генерализирана	Изразена- генерализирана
Pons		Малък	Малък

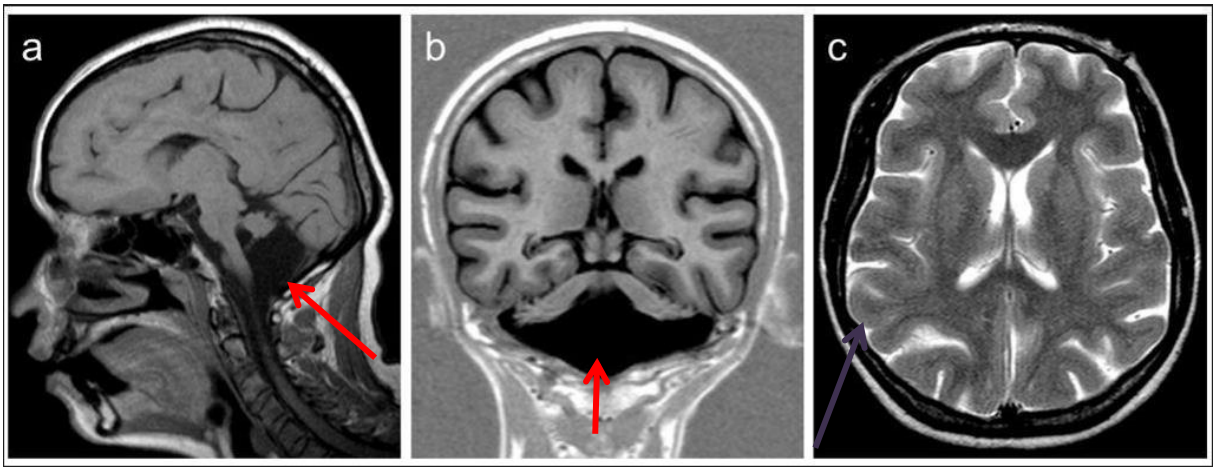
а. Починалата пациентка е изследвана през 1997 и тогава SARA не е оценявана.
б. Тежкият интелектуален дефицит не позволява да се изследват тези елементи на теста при пациенти №Kn II-2 и №Kn III-1.
в. Максималната оценка е 28, а не 40, поради елементите, които не могат да се изследват.

Бременността и раждането и при тримата болни са били нормални. Телесната маса и ръстът на новородените са били в норма. Налице е тежко изоставане в НПР. Пациент KnIII-1 е бил хоспитализиран на възраст 10 мес., поради микроцефалия и изоставане. Никой от болните не е имал епилептични пристъпи. По данни на близките състоянието на засегнатите е непрогресиращо.

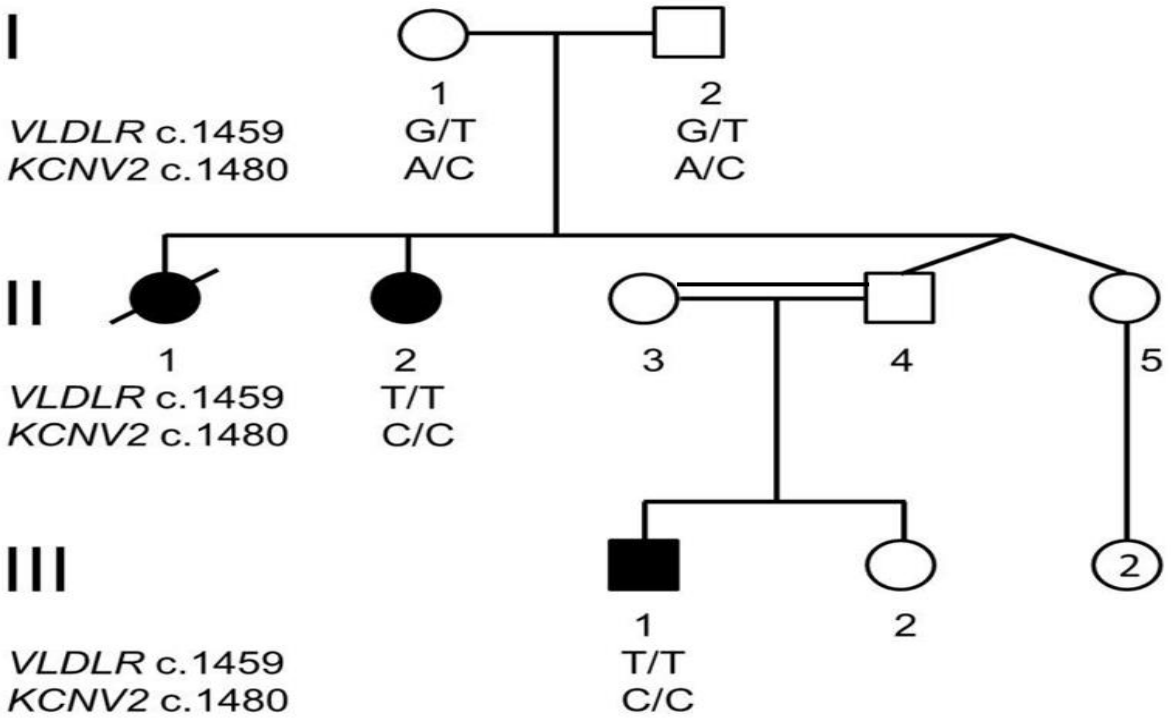
От изследването на соматичния статус болните са с нисък ръст и телесна маса, а при пациент №KnIII-1 се установява и микроцефалия. Дисморфичните белези включват високо небце при всички и хипертелоризъм при №KnIII-1. Пациент №KnII-2 е с тежък комитентен, конвергентен страбизъм на дясното око.

От неврологичния статус се установява дискоординационен синдром с тежка статична и локомоторна атаксия, мускулна хипотония, умерено изразена дизартрия и лека дисметрия и интенционен тремор. Установяват се хоризонтален нистагъм и пирамидни белези. Интелектуалният дефицит е умерено тежък при №KnII-1 и №KnII-2, които казват прости изречения и тежък при №KnIII-1, който казва единични думи, но всички разбират и изпълняват прости команди

ЕНГ и ЕМГ при болните са в норма. МРТ на главния мозък при №KnII-2 (фигура 30) е с данни за намален размер на мозъка, хипоплазия на малкия мозък и моста, по-изразена за долната част на vermis и пахигирия. Четвъртият мозъчен вентрикул всл. на церебеларната хипоплазия изглежда дилатиран.



Фигура 30. МРТ на главен мозък при пациент №Kn II-2 с данни за хипоплазия на малкия мозък, по-изразена за долната част на vermis (червена стрелка) A. Sagittal T1W и Б. Coronal T1W B. Axial T2W Пахигирия (лилава стрелка).



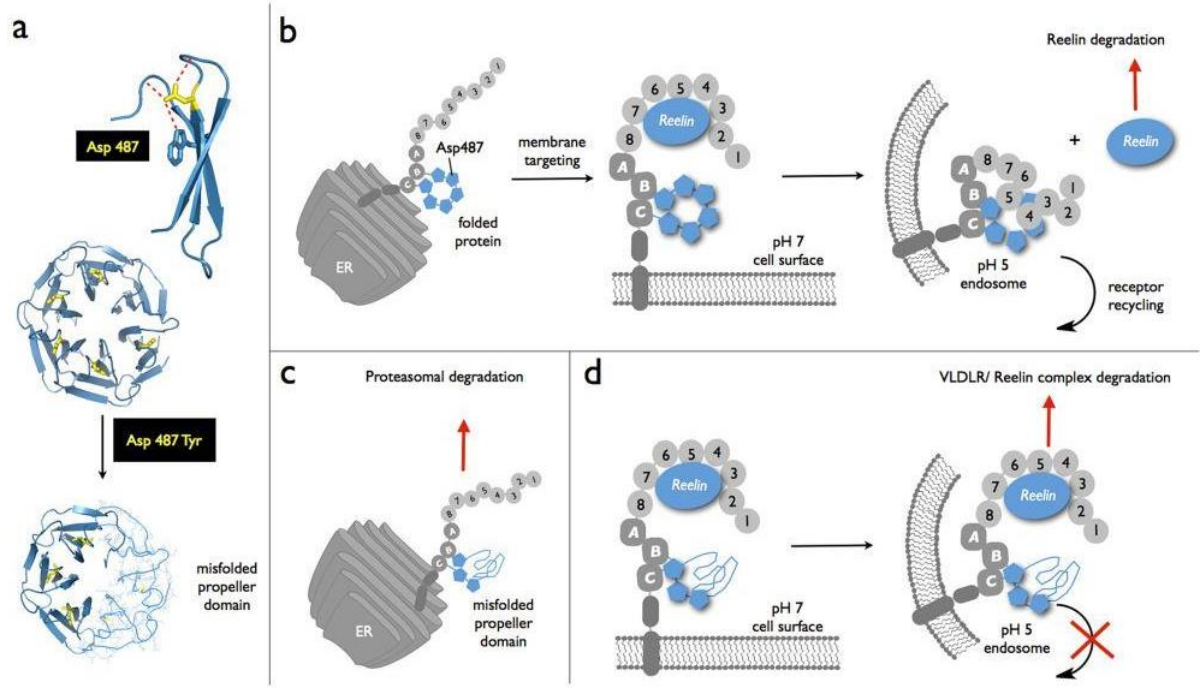
Фигура 31. Родословие на българските пациенти с Desequilibrium syndrome-церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1).

WES установява два генни дефекта в хомозиготно състояние (фигура 31): G>T (hg19 chr9:2645720; NM_003383.3, екзон 10: c.1459G>T (NP_003374.3: p.Asp487Tyr)) във *VLDLR* и A>C (hg19 chr9:2729569; NM_133497.3, екзон 2: c.1480A>C (NP_598004.1: p.Asn494His) в *KCNV2*, ген кодиращ субединица на калиев канал (фигура 32).

Дефекти във *VLDLR* – ген се асоциират с малкомозъчна атаксия, умствено изоставане и disequilibrium syndrome 1, CAMRQ1 докато мутациите в *KCNV2* водят до ретинна дистрофия на конусчетата.

При изследването на 566 здрави ромски контроли за носителство на p.Asp487Tyr във *VLDLR* се открива само един носител, което означава, че това е частна мутация за въпросното инбредно семейство. От друга страна генният дефект в *KCNV2* се оказва

доста чест с наличие на 101 хетерозиготи (14%) и 8 хомозиготи (1.1%), поради което се прие, че става дума за полиморфизъм.



Фигура 32. Участие на VLDLR в reelin-свързаната сигнализация.

Обсъждане:

Представяме инбредно семейство роми с АР заболяване, клинично характеризиращо се с изоставане в НПР, умерена до тежка умствена изостаналост, непрогресиращ тежък дискоординационен синдром, нистагъм и пирамидни белези. От МРТ на главния мозък основни особености са намален размер на мозъка, пахигирия и тежка хипоплазия на малкия мозък и моста. Този фенотип се класифирина в широкия спектър на заболяванията от групата на лисенцефалия и малкомозъчна хипоплазия (LCH). Тази група е клинично и генетично хетерогенна, като се установяват мутации в гени, участващи в цикъла на Reelin-свързаната невронна миграция, но много от случаите остават генетично неизяснени (Barkovich A. 2012).

Генетичният анализ на българското семейство установява нова мутация p.Asp487Tyr във *VLDLR*- ген, класифицираща нашите болни към групата на болните с DES. Клиничният фенотип е сходен с този на пациенти с други мутации във *VLDLR* (Ali BR и съавт. 2012; Boycott KM и съавт. 2009).

VLDL рецепторът се отнася към семейството на low density lipoprotein (LDL) рецептори. За този рецептор е известно, че регулира reelin-свързаната сигнализация, чрез интернализация и промени в конформацията си (фигура 32), (Duit S и съавт. 2010).

Предполага се, че мутацията нарушава структурата на рецептора. От друга страна молекулите с дефект p.Asp487Tyr могат да достигнат до клетъчната повърхност и да нарушат reelin сигнализацията чрез потискане на дисоциацията на лиганди и рециклирането на рецептора чрез интернализация.

Тези нарушения обуславят и клиничните сходства на пациентите с мутации във VLDL и тези с мутации в други гени, асоциирани с reelin-свързаната сигнализация.

4.2.7. АР церебеларна атаксия 1 (ARCA1)

Представяме първия диагностициран в България пациент с ARCA1. Мъж от ромски етнос, от групата на копанарите, на 45 години с начало на оплакванията от около 31- годишна възраст., когато постепенно походката му станала по-нестабилна и започнал да залита. От 41 годишна възраст говорът му е станал дисфоничен и дизартричен, започнал да се задява при хранене.

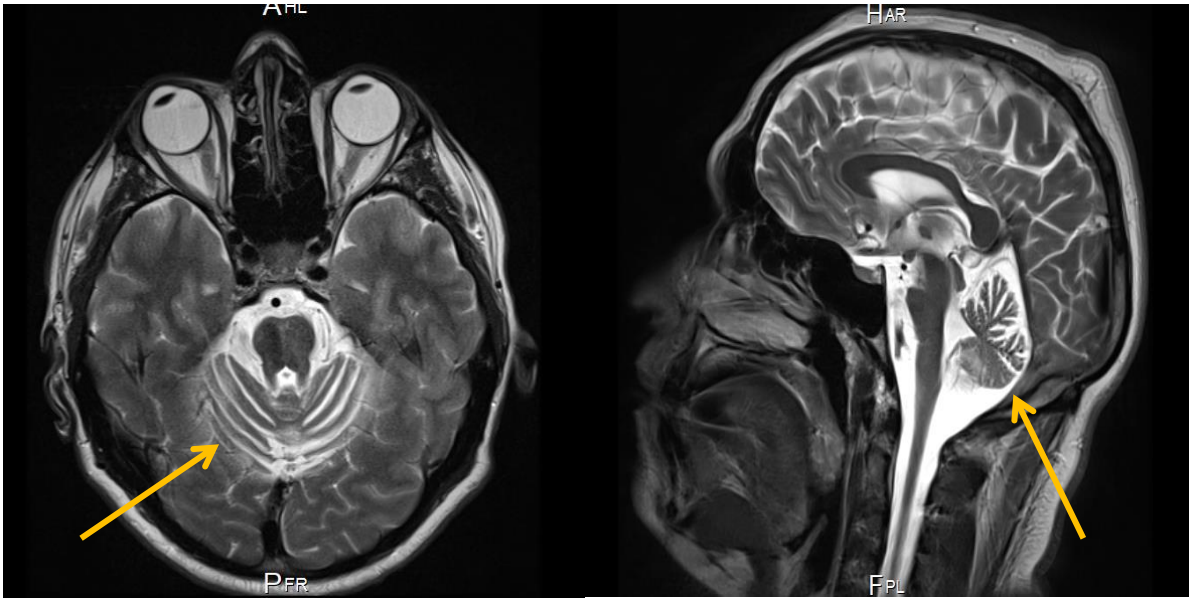
Съобщава, че има първи братовчед по бащита линия, който е бил с аналогични оплаквания, но екзитирал на 45 г.

От неврологичния му статус се установяват:

- Дискоординационен панцеребеларен синдром, предимно палеоцеребеларен със статична и локомоторна атаксия, дизартичен говор, при Ромберг - залита с отворени и затворени очи, сакадирани плавнопроследяващи очни движения. Походката е атактична, на широка основа. Налице са дисметрия при коленно-стъпалната проба и интенционен тремор при носо-показалечната проба, дисдиадохокинезия.
- Булбарен синдром с дисфагия, дизартрия и отслабени фарингеални рефлекси.
- Синдром на долна централна парапареза със спастично повишен мускулен тонус в долните крайници, патологично оживени СР и набелязан Бабински в дясно.

От проведеното електромиографско изследване се установява увреда на периферния двигателен неврон в крайниците и езика.

МРТ е с данни за малкомозъчна атрофия (фигура 33).



Фигура 33. МРТ при българския пациент, хомозигот за мутация c.6071+1G≥A в интрон 41 на *SYNE1*. Данни за малкомозъчна атрофия (жълта стрелка). А. AXIAL T2; Б. SAGITAL T2;

Неврофталмологичното изследване е с данни за лекостепена инфрануклеарна лезия на n. abducens dex. и сакадирани плавно-проследяващи очни движения във всички посоки.

Когнитивното функциониране е в границите на нормата.

От WES се установява, че пациентът е хомозигот за мутация c.6071+1G≥A в интрон 41 на *SYNE1*.

Обсъждане: Представеният случай е първият и на този етап единствен за България, дължащ се на нова, несъобщавана до момента хомозиготна мутация в *SYNE1*. Фенотипът на нашия болен е с характеристика на атаксия плюс засягане на централния и периферния двигателни неврони, доказани чрез клиничното и електромиографското изследване и описан от други автори (Mademan и съавт. 2016; Yoshinaga T и съавт. 2016). При нашия пациент атаксията предшества криничното засягане на двигателните неврони, което е налице при около 50% от болните (Mademan и съавт. 2016)и липсва когнитивен дефицит. Установяването на хомозиготна мутация в пациент, принадлежащ към ендогамна група поставя под въпрос възможната по-голяма честота на зобаляването след ромите- копанари.

4.2.8. Спастична атаксия на Charlevoix–Saguenay (ARSACS), (таблица 19)

В България до този момент генетично са доказани четирима болни с ARSACS, чиито клинични характеристики са представени на таблица 19.

Таблица 19. Клинични характеристики на българските пациенти с ARSACS.

Пациент №	1	2	3	4
Пол	М	Ж	М	Ж
Възраст на начало (г.)	1.8	7	15	Под 1 г.
Възраст на последен преглед (г.)	37	44	40	17
Ранно моторно развитие	Изоставане в прохождането	Нормално	Нормално	Изоставане в психомоторното развитие
SARA	19	24	27	21
SPRS	23	6	10	16
Самостоятелна походка	Възможна	Възможна с проходилка от 35 г.	Възможно с бастун от 34 г.	Възможна
ЕНГ	Демиелинизираща с вторична аксонна дегенерация.	Демиелинизираща с вторична аксонна дегенерация.	Демиелинизираща с вторична аксонна дегенерация.	Нормална
Допълнителни прояви	Мускулни крампи и невропатна болка	Епилепсия и леко когнитивно нарушение	Епилепсия и леко когнитивно нарушение	Не
МРТ на главен мозък	Малкомозъчна атрофия с по-изразено ангажиране на вермиса, хипоинтензни лезии в областта на мостта	Малкомозъчна атрофия с по-изразено ангажиране на вермиса, хипоинтензни лезии в областта на мостта	Не е проведен	Лека церебеларна атрофия, предимно за вермиса

ОСТ	Липса на физиологична фовеоларна депресия на двете очи и значимо задебеляване на глобалния перипапиларен ретинен нервен слой	Липса на физиологична фовеоларна депресия на двете очи и значимо задебеляване на глобалния перипапиларен ретинен нервен слой	Липса на физиологична фовеоларна депресия на двете очи и значимо задебеляване на глобалния перипапиларен ретинен нервен слой	Нормална дебелина на глобалния перипапиларен ретинен нервен слой
Мутации в *ARSACS*	c.13469_13470delAT и c.10062delT	c.13588G>T / NP_055178.3: p.Gly4530Cys в хомозиготно състояние	c.13588G>T / NP_055178.3: p.Gly4530Cys в хомозиготно състояние	p.Asp4192Gly в екзон 10 и p.Thr904Arg в екзон 10

Първият пациент е на 37 г., при поставяне на диагнозата, роден от първа нормално протекла бременност и раждане на термин с увита пъпна връв по нормален механизъм. Изоставал в моторното си развитие, като проходил на 1 г. и 8 мес. с нестабилна походка. Невропсихичното му развитие било нормално, като фразеологична реч е наблюдавана от 1 г. и 6 мес. Първоначално е диагностициран с ДЦП, но тази диагноза впоследствие била отхвърлена, защото през първото десетилетие статичната и локомоторната атаксия прогресирали, добавила се и стегнатост в краката. През второто десетилетие се появили деформитети на ходилата, а от 26-годишна възраст започнал да се придвижва с едно помощно средство. Тогава е проведено генетично изследване и е изключена болест на Friedreich. Постепенно деформитети се появили и в ръцете, по-изразени в лявата. На 30-годишна възраст са проведени операции за тендоелонгация на двете ахилесови сухожилия. От 36-годишна възраст се появили изгарящи болки и крампи в областта на двете подбедрици и ходила, по повод на които е започната терапия с Pregabalin в дневна доза 150 мг. с добър ефект.

От неврологичния му статус са налице:

- Дискоординационен синдром по-изразен палеоцеребеларен със статична и локомоторна атаксия, атактично- спастично-паретично-степажна походка, лек интенционен тремор и дисметрия при НПП и КСП проба, дисдиадокинезия

двустранно, отрицателен Ромберг, хоризонтално-ротаторен нистагъм при поглед встрани и нагоре, сакадирани очни движения. Говорът е дизартричен, скандиран.

Полиневропатен синдром – сензомоторен с двустранна стилорадиална и Ахилова арефлексия, флексонни контрактури на интерфалангеалните стави, хипотрофии на мускулите на подбедриците, пес кавус двустранно, дискретен пес еквиноварус в ляво (състояние след оперативна фиксация на ходилата) и палец-чукче-двустранно, смутена дълбока и сложна сетивност в долни крайници, смутен вибрационен усет в долни крайници: Палец (0/8), Малеоли 6/8, Патела 8/8, Ръце 8/8 (фигура 34А, 34Б, 34В).

- Квадрипирамиден синдром със спастично повишен тонус в долни крайници,, патологично оживени коленни рефлекси с разширени рефлексогенни зони, положителен патологичен рефлекс на Бабински, Чадок и Росолимо двустранно

От Spastic Paraplegia Rating Scale оценката е 23/52, а от SARA- 19/40.

ЕНГ е с данни за смесена демиелинизиращо-аксонна полиневропатия с липсващи сетивни отговори в четирите крайника и моторни в долните, снижени А на СМАП с удължени дистална латенции в ръцете (таблица 20). Електрохимичната проводимост е запазена в четирите крайника (90 и 91 μSiemens респективно).

Таблица 20. ЕНГ данни за пациент №1 с ARSACS.

	36 годишна възраст		
Сетивни	CV (m/s)	A (μV)	DL (ms)
n. Medianus	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Ulnaris	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Peroneus superficialis	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Suralis	Не се получава	Не се получава	Не се получава
Моторни	CV (m/s)	A (mV)	DL (ms)
n. Medianus	36.1	0.69	4.42
n. Ulnaris	49.4	2.5	4.56
n. Peroneus	Не се получава	Не се получава	Не се получава

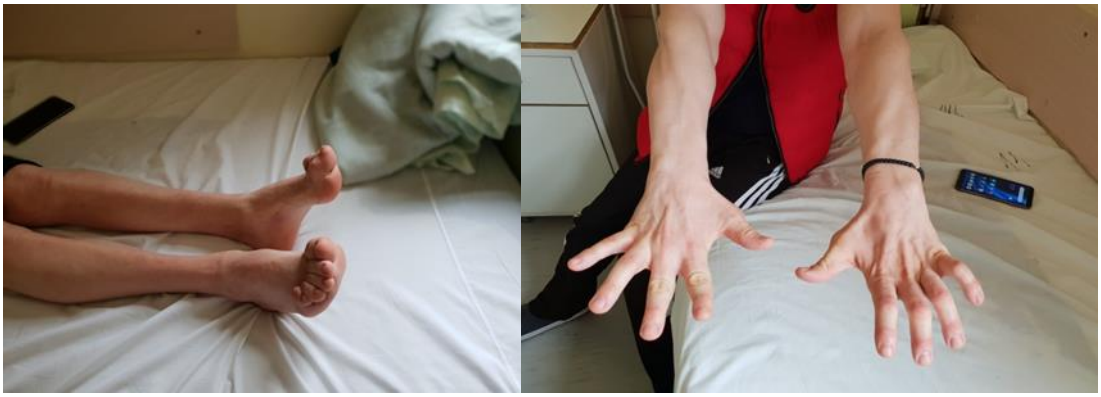
n. Tibialis	Не се получава	Не се получава	Не се получава

От МРТ на главния мозък се установяват лека малкомозъчна атрофия, по-изразена за малкомозъчния вермис и краниалните части на малкомозъчните хемисфери, както и изтъняване на corpus callosum в средните му части. На нивото на мостта са налице хипоинтензни на Т2 линии и дифузна хиперинтензност в латералните му части (Фигура 35А, 35Б, 35В, 35Г).

От неврооофталмологичния преглед предният очен сегмент е нормален. Установяват се спонтанен и погледно-провокиран хоризонтален и вертикален нистагъм. Очните дъна са с нормални оптични дискове с ясни граници. Класическите, наблюдавани при други пациенти с ARSACS, миелинизирани ретинални нервни влакна не се установяват, но са налице бели перипапиларни стриации (Eidon true colour confocal scanner) (Фигура 36А, 36Б). ОСТ демонстрира липса на физиологични фовеолна депресия на двете очи и задебеляване на перипапиларния ретинален нервен слой (RNFL) 196 μm за дясното око и 202 μm за лявото око (норма: 96–99 μm), (фигура 37).

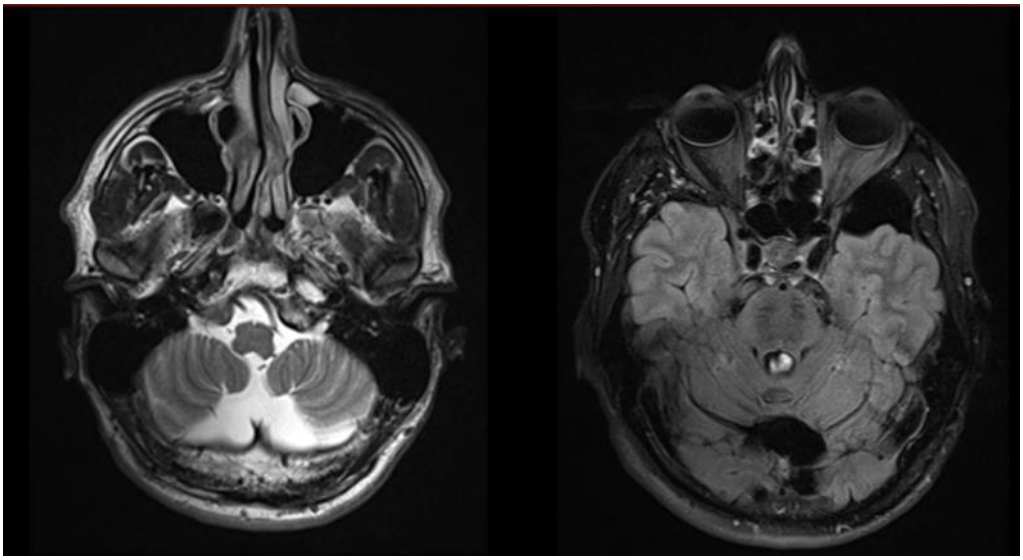
Когнитивното функциониране на пациента е съхранено.

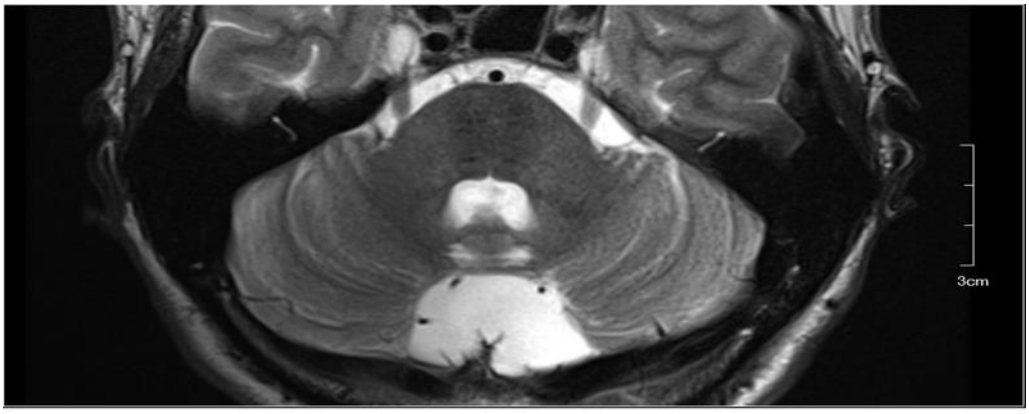
Пациентът е двоен хетерозиготен носител на нови мутации, несъобщавани до момента- NM_014363:c.13469_13470delAT- унаследена от бащата и NM_014363:c.10062delT, унаследен от майката в SACS- гена, които нарушават рамката на четене и водят до липса на функционален протеин.

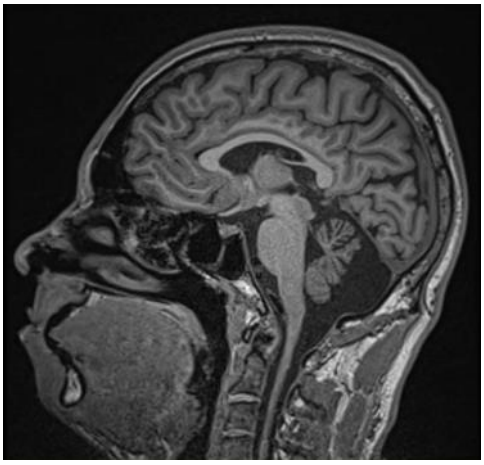




Фигура 34. Мускулна атрофия в дисталните части на крайници с двустранен pes cavus и equinovarus, палец чукче (А) и флексионни контрактури на интерфалангеалните стави на двете ръце, по-изразена за лявата (Б и В) при пациент №1.







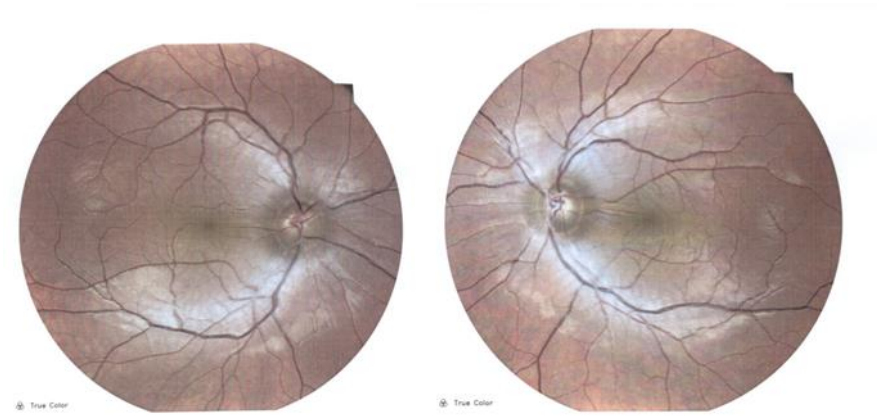
Фигура 35. МРТ на главен мозък при български пациент с ARSACS №1.

А. Axial T2 с данни за малкомозъчна предимно вермисна атрофия.

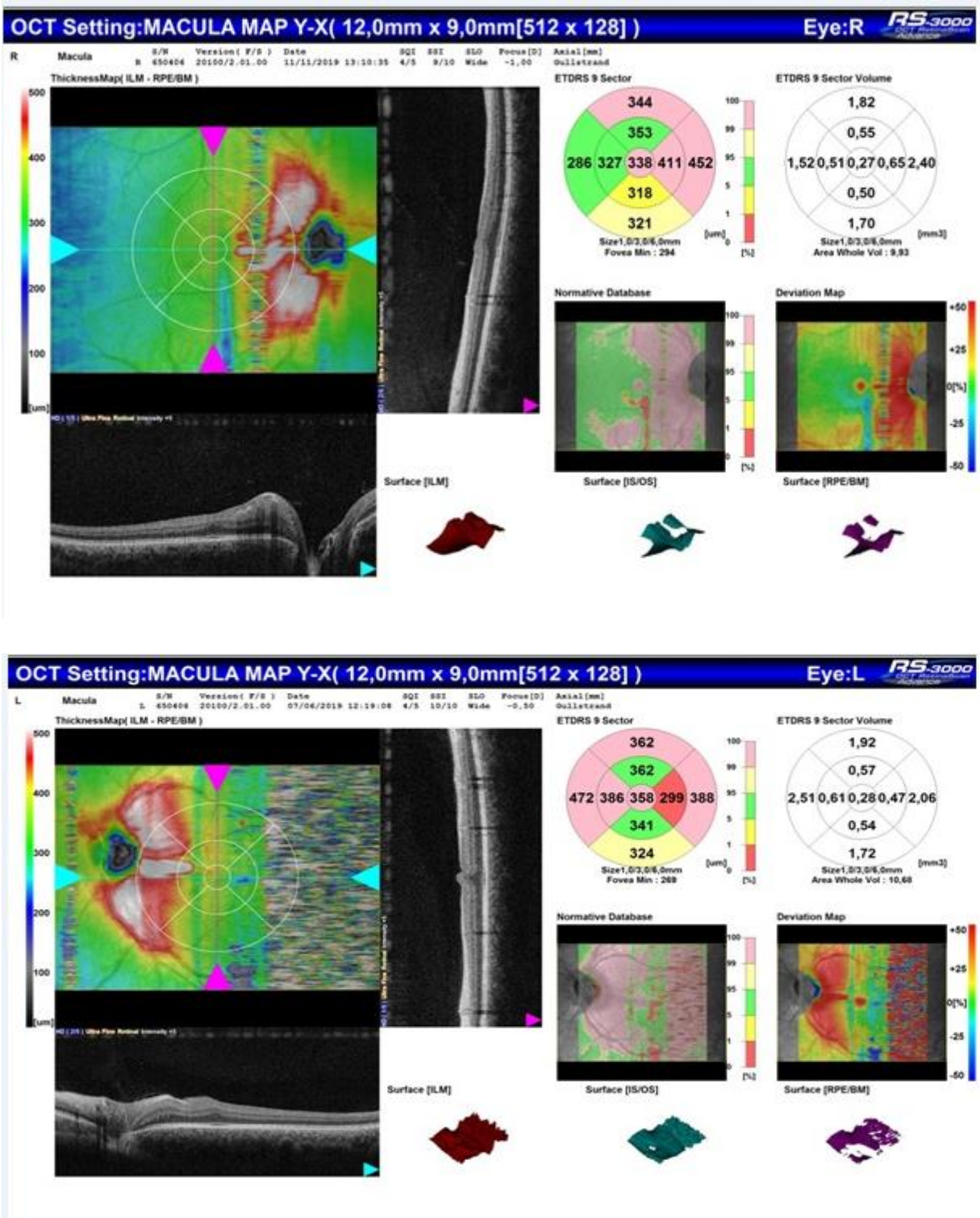
Б. Axial FLAIR с данни за понтинни хипоинтензни лезии и cysterna magna permagna

В. Axial T2 с дифузна хиперинтензност в областта на латералния понс.

Г. Изтъняване на средната част на тялото на corpus callosum.



Фигура 36. Очни дъна при пациент №1 с наличие на бели перипапиларни стриации.



Фигура 37. OCT при пациент №1 с ARSACS, при който липсва физиологични фовеолна депресия на двете очи и се установява задебеляване на перипапиларния ретинален нервен слой (RNFL) 196 μm за дясното око и 202 μm за лявото око (норма: 96–99 μm).

Пациенти №2 и №3 са брат и сестра.

Втората болна е жена 42 г. с оплаквания с давност от детска възраст. Има по-малък брат с аналогични оплаквания. На 7 годишна възраст започнала да получава пристъпи с изкривяване на устата, по време на които не можела да говори и да се движи за по 2-3 сек. Поставена диагноза идиопатична генерализирана епилепсия, като започната терапия с Депакин хроно 2х500 мг. В момента е без пристъпи, като терапията е преустановена преди години. В училище не можела да тича бързо, не играела физическо възпитание. От 18-годишна възраст установени деформитети на стъпалата. По нейни данни предлагана оперативна интервенция на ходилата, която тя отказала. От 27-28 г.в. походката станала нестабилна, залитала в неопределена посока. Нарушило се чувствителността на пръстите на краката. Впоследствие се добавила слабост в краката, по-изразена в левия крак. Преди 3 г. забелязала треперене в ръцете при извършване на активни движения. Започнала да изпуска с лявата ръка. Променил се говорът. Гореописаните оплаквания бавно прогресират във времето, като от 35 г.в. се придвижва с чужда помощ.

От неврологичния статус са налице:

- Дискоординационен панцеребеларен синдром със статична и локомоторна атаксия в неопределена посока. Ромберг е отрицателен. Походката е атактична на широка основа, като е възможна само с чужда помощ. Налице са динамична атаксия с лек интенционен тремор при НПП двустранно с лека дисметрия, дисметрия при КСП, и дизартричен говор. Плавно-проследяващите очни движения са сакадирани, усановява се и хоризонтален и вертикален нистагъм.
- Полиневропатен синдром с отслабени стилорадиални и Ахилови СР, перонеална пареза двустранно, дистална анестезия в долните крайници за ходилата, смутен двумерно-пространствен усет, смутен ставно-мускулен усет. Вибрационният усет е намален 4/8 в глезени; 5/8 в областта на пателите. Установяват се бутилковидни подбедрици, палец чукче и двустранен pes cavus.
- Пирамидни белези в долни крайници с положителни патологични рафлекси на Бабински двустранно.

От скалите за спастицитет и атаксия са налице следните резултати: SPRS скала-6/52 и SARA -24/40.

ЕНГ е с данни за демиелинизираща невропатия с вторична аксонна дегенерация, а судосканът установява умерено намалена електрохимична проводимост, (59 вдясно и 61 µSiemens вдясно), (таблица 21).

Таблица 21. ЕНГ данни на пациент №2 с ARSACS

	42 годишна възраст		
Сетивни	CV (m/s)	A (μV)	DL (ms)
n. Medianus	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Ulnaris	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Peroneus superficialis	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Suralis	Не се получава	Не се получава	Не се получава
Моторни	CV (m/s)	A (mV)	DL (ms)
n. Medianus	33.1	0.78	4.82
n. Ulnaris	40.4	2.9	4.43
n. Peroneus	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Tibialis	Не се получава	Не се получава	Не се получава

МРТ на главен мозък е са данни за малкомозъчна атрофия с по-изразено ангажиране на вермиса и в по-малка степен двете малкомозъчни хемисфери.

От невроофталмологичното изследване ВОД=0,9 - 1,0 (с -1,0 Д сф); ВОС=0,9 - 1,0 (с -1,0 Д сф) / Миопия окули утр. ПОС е в норма двустранно.

Окуломоториката е смутена със силно сакадирани плавно-проследяващи очни движения и погледно-провокиран ротаторен нистагъм във всички посоки. Не се наблюдават хипермиелинизирани нервни влакна, но е налице перипапиларна стриираност около съдовете. ОСТ на макулата е с данни за липса на физиологична фовеоларна депресия на двете очи.

Невропсихологичното изследване установява функциониране в рамките на лекото когнитивно нарушение с MMSE 23-24 и Isaacs 24.

Пациент №3 е на 40 г., с начало на оплакванията от 15-годишна възраст с нестабилна походка и деформитети на ходилата. От 34-годишна възраст е с данни за затруднена походка и използване на едно помощно средство за придвижване. От 38-годишна възраст е на терапия с Валпроат 2 х 500 мг., поради парциални моторни пристъпи в леви крайници с добър ефект.

От неврологичния му статус са налице:

• Дискоординационен панцеребеларен синдром със статична и локомоторна атаксия в неопределена посока. Ромберг е отрицателен. Походката му е спастично-атактична на широка основа, като е възможна само с едни помощно средство. Налице са динамична атаксия с лек интенционен тремор при НПП двустранно с лека дисметрия, дисметрия при КСП, и дизартричен говор. Плавно-проследяващите очни движения са сакадирани, усановява се и хоризонтален и вертикален нистагъм.

• Полиневропатен синдром с отслабени стилорадиални и ахилови СР, перонеална пареза двустранно, дистална хипестезия в долните крайници за ходилата, смутен двумерно-пространствен усет, смутен ставно-мускулен усет. Вибрационният усет е намален 3/8 в глезени; 5/8 в областта на пателите. Установяват се бутилковидни подбедрици, палец чукче и двустранен pes cavus.

• Квадрипирамиден синдром със спастично повишен мускулен тонус в долните крайници и положителни патологични рефлекси на Бабински и Росолимо.

От SPRS скалата резултатът е 10/52, а от SARA- 27/40.

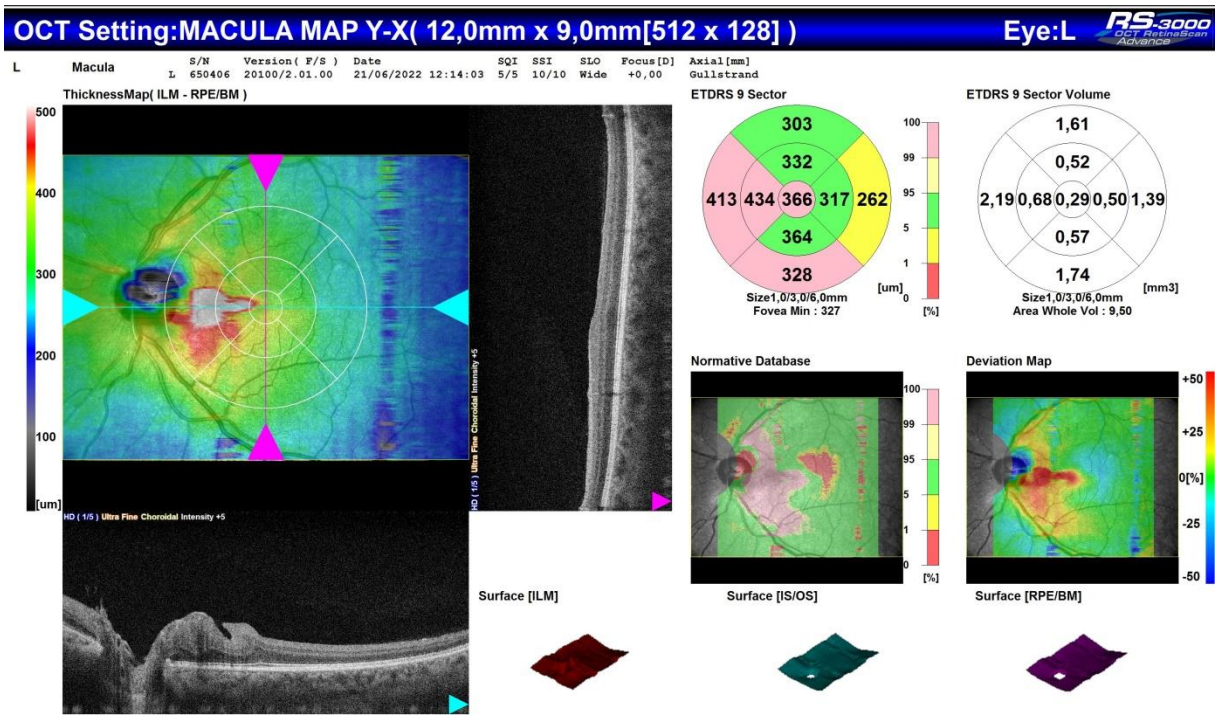
ЕНГ изследване е с данни за демиелинизираща полиневропатия с вторична аксонна дегенерация и изразена судомоторна дисфункция от Sudoscan (37 µSiemens в десния крак и 50 µSiemens в левия), (таблица 22). Невропсихологичното изследване е с данни за леко когнитивно нарушение.

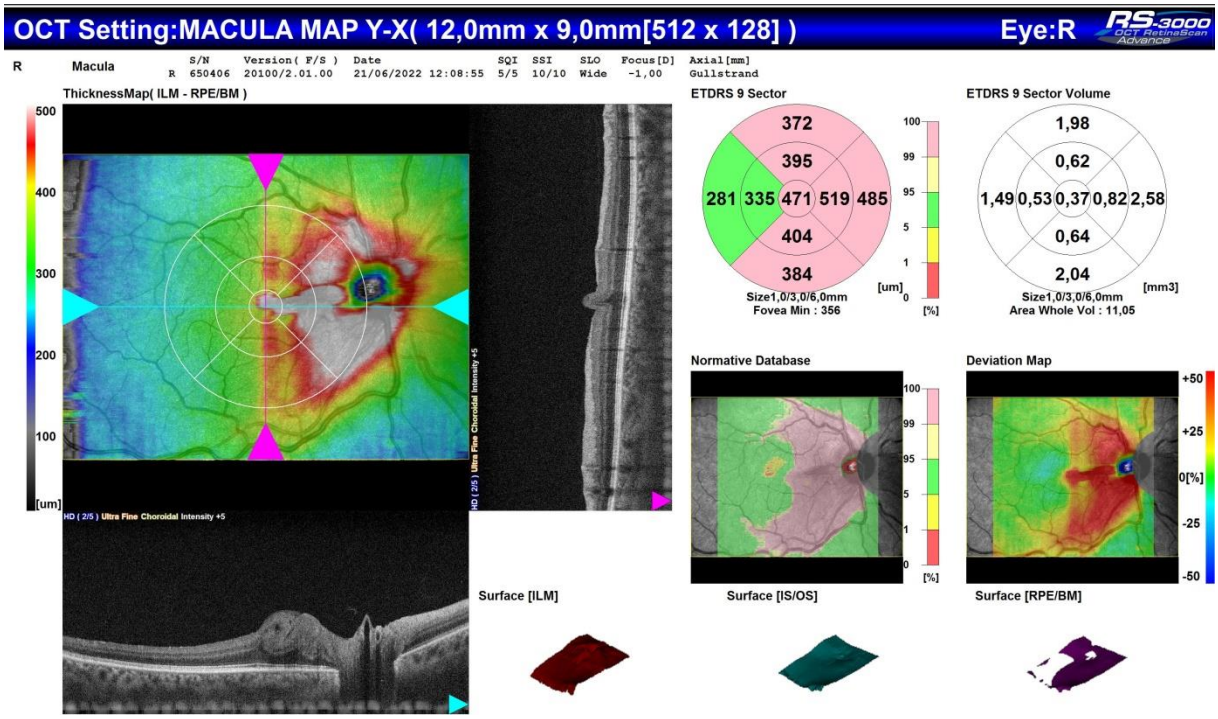
Таблица 22. ЕНГ данни на пациент №3 с ARSACS

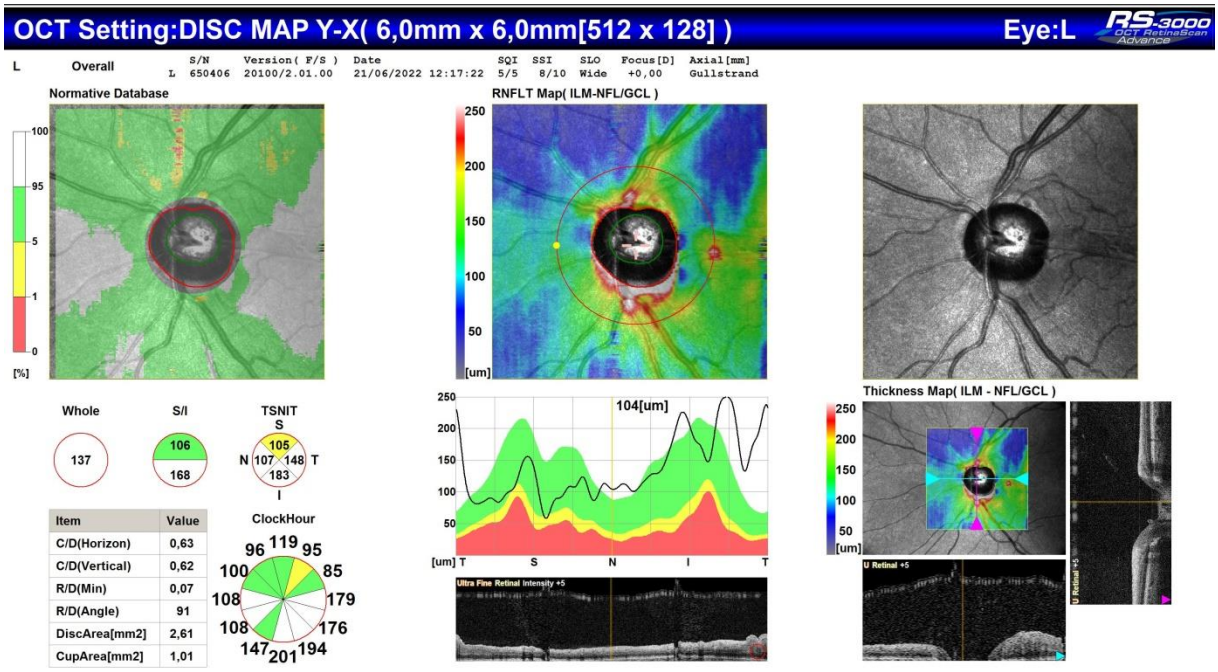
	40 годишна възраст		
Сетивни	CV (m/s)	A (µV)	DL (ms)
n. Medianus	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Ulnaris	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Peroneus superficialis	Не се получава	Не се получава	Не се получава
n. Suralis	Не се получава	Не се получава	Не се получава
Моторни	CV (m/s)	A (mV)	DL (ms)
n. Medianus	40.7	4.7	5.25

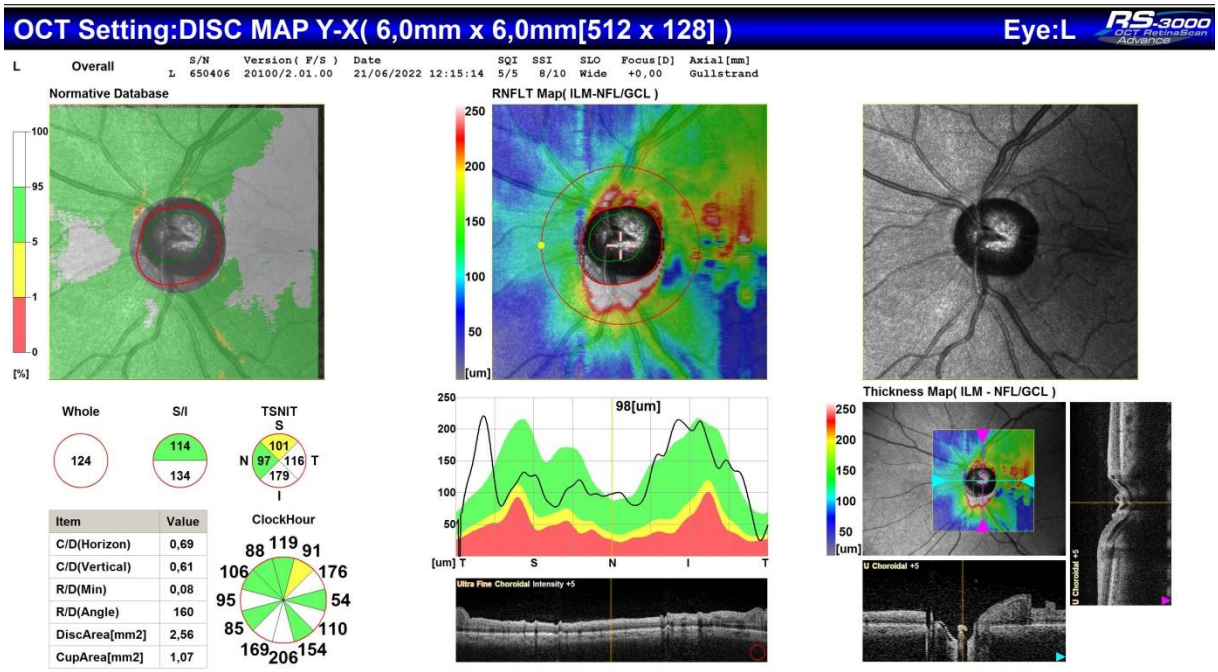
n. Ulnaris	36.8	6.0	3.30
n. Peroneus	28.0	1.26	5.53
n. Tibialis	30.0	0.63	4.89

От неврофталмологичното изследване VOD=VOS=0.9. Предният очен сегмент е в норма. Окуломотираката е съхранена с наличие на спонтанен и погледно провокиран нистагъм. Очните дъна са с нормални оптични дискове с ясни граници. Хипермиелинизирани нервни влакна на ретината не се установяват, но са налице белезникави перипапиларни стриации, следващи основните съдове. ОСТ демонстрира липса на физиологична фовеоларна депресия на двете очи и значимо задебеляване на глобалния перипапиларен ретинен нервен слой- 193 µm за дясното око и 137 µm за лявото (фигура 38).




OCT Setting:MACULA MAP Y-X(12,0mm x 9,0mm[512 x 128])
Eye:R
R Macula
S/N Version(F/S) Date SQI SSI SLO Focus[D] Axial[mm]
R 650406 20100/2.01.00 21/06/2022 12:08:55 5/5 10/10 Wide -1,00 Gullstrand
ThicknessMap(ILM - RPE/BM)
ETDRS 9 Sector
372
395
281 335 471 519 485
404
384
Size1,0/3,0/6,0mm
Fovea Min : 356
ETDRS 9 Sector Volume
1,98
0,62
1,49 0,53 0,37 0,82 2,58
0,64
2,04
Size1,0/3,0/6,0mm
Area Whole Vol : 11,05
Normative Database
Deviation Map
Surface [ILM]
Surface [IS/OS]
Surface [RPE/BM]


OCT Setting:DISC MAP Y-X(6,0mm x 6,0mm[512 x 128])
Eye:L
L Overall
S/N Version(F/S) Date SQI SSI SLO Focus[D] Axial[mm]
L 650406 20100/2.01.00 21/06/2022 12:17:22 5/5 8/10 Wide +0,00 Gullstrand
Normative Database
RNFLT Map(ILM-NFL/GCL)
Thickness Map(ILM - NFL/GCL)
Whole
S/I
TSNIT
137
106
168
105
N 107 148 T
183
104[um]
Item Value
C/D(Horizon) 0,63
C/D(Vertical) 0,62
R/D(Min) 0,07
R/D(Angle) 91
DiscArea[mm2] 2,61
CupArea[mm2] 1,01
ClockHour
96 119 95
100 85
108 179
108 176
147 201 194



Фигура 38. OCT при пациент №3 с ARSACS с липса на физиологична фовеоларна депресия на двете очи и наличие на значимо задебеляване на глобалния перипапиларен ретинен нервен слой- 193 µm за дясното око и 137 µm за лявото.

И двамата сиблинги са хомозиготни носители на c.13588G>T / NP_055178.3: p.Gly4530Cys в хомозиготно състояние

Пациент №4 е момиче на 17 г., родено от втора, нормално протекла бременност и раждане около 10 дни преди термин, по нормален механизъм с телесна маса 2100 г. Налице е пролонгиран неонатален иктер, с установена хипербилирубинемия, както и изоставане в психомоторното развитие от ранна възраст - главов контрол от 8 мес.; обръщане от гръб по корем 1 г.; седеж 1 г. Проходила е на около 2 г., като първи думички казвала след 3 г. При първоначален преглед на 10 г. обсъдена за смесена форма на детска церебрална парализа поради съчетание от пирамидни белези в долни крайници, атаксия и КТ на главен мозък с данни за по-хипопластичен малкомозъчен вермис, но поради прогресия на неврологичния дефицит в следващите години със засилване на залитането и тремора на ръцете, тази диагноза е ревизирана и е проведено генетично изследване.

От неврологичния статус на 17 г. са налице:

- Дискоординационен синдром: със статична и локомоторна атаксия; титубацио на главата и тялото; спастично-атактична походка, изразен интенционен тремор и дисметрия при НПП, дисдиадохокинезия двустранно, отрицателен Ромберг. Говорът й е подчертано дизартричен, скандиран, трудно разбираем.
- Квадрипирамиден синдром, по-изразен за долни крайници със спастично повишен мускулен тонус в четирите крайника, повече за долни крайници. СР са патологично оживени, с разширени рефлексогенни зони в горни крайници, патологично оживени коленни рефлекси с разширени рефлексогенни зони, живи Ахилови рефлекси, без изразени асиметрии, непостоянно намек за рефлекс на Бабински ляво.

От SPRS оценката е 16/52, а от SARA – 21/40.

ЕНГ е без данни за увреда на периферни нерви в горни и долни крайници - двигателни и сетивни влакна.

МРТ на главен мозък с лека малкомозъчна, предимно вермисна атрофия, както и киста на Блейк.

От невроофталмологично изследване: VOD=VOS = 1,0. Папилите са с ясни граници, без проминенция, розови. Перипапиларно се установява в дясно око секторна перпапиларна атрофия с единични бели стрии горе и долу, а в ляво око концентрично перипапиларна атрофия. Макули с отслабен рефлекс, без задебеляване на неврофибрилерния ретинален слой /RNFL/. Периметри с малки периферни единични скотоми.

От невропсихологичното изследване – лека умствена изостаналост

От генетично изследване е с доказана мутация в SACS ген - двойно хетерозиготно носителство:

NM_014363.6:c.12575A>G/NP_055178.3:p.Asp4192Gly в екзон 10 на гена – установена и у майката на пациентката, както и

NM_014363.6:c.12575A>G/NP_055178.3:p.Thr904Arg в екзон 10 на гена - установен у клинично здравия баща на пациентката.

Обсъждане:

Въпреки че мутациите в *SACS*- гена са първоначално и основно описани сред канадски пациенти от Quebec (Bouchard JP и съавт. 1978; Synofzik M и съавт. 2013), в последните години нараства броят на пациентите с ARSACS в целия свят (Baets J и съавт. 2010; Vermeer S и съавт. 2008; Kuchay RAH и съавт. 2019).

В България това са първите четирима болни със спастична атаксия на Charlevoix–Saguenay, носещи 5 нови мутации, нарушаващи рамката на четене и локализирани в най-големия екзон 10 на *SACS*. Frameshift вариантите обхващат около 1/3 от всички мутации в гена (ClinVar) и е доказано, че водят до синтезата на нефункционален протеин.

Възрастта на начало варира в нашата група от кърмаческа до юношеска, като типичната клинична триада (атаксия, квадрипирамиден синдром и полиневропатия) е налице при трима от болните. При пациент 4 липсва типичното периферно нервно засягане, което до този момент е описано само при двама болни (Baets J и съавт. 2010; Synofzik M и съавт. 2013), с мутации, различни от типичните канадски.

При пациенти №2 и №3 пък са налице в допълнение редки епилептични пристъпи с добър ефект от терапия с валпроат. Епилептични пристъпи се описват при 9.3% от канадските пациенти с ARSACS, като тази честота е по-висока от средната популационна (Bouchard JP и съавт. 2000; Briand MM и съавт. 2019).

Невропатната болка и мускулните крампи в долните крайници, установени при пациент №1, се описват при голям процент от болните с ARSACS, респективно 23.3% (за болка) и 58.5% (мускулни крампи) (Bouchard JP и съавт. 2000; Briand MM и съавт. 2019). Тези прояви са в резултата от смесеният тип - демиелинизиращо-аксонна полиневропатия, типична за заболяването, но при нашия болен се проявяват късно, чак в четвъртото десетилетие (Bouchard JP и съавт. 1978; Synofzik M и съавт. 2013).

При всички болни са налице патогномоничните характеристики на МРТ на главен мозък- линеални хипоинтензни лезии на Т2 в моста, дифузни хиперинтензни лезии в мястото на свързване на моста със средното малкомозъчно краче и атрофия на горната част на малкомозъчния вермис (Synofzik M и съавт. 2018; Gazulla J и съавт. 2012).

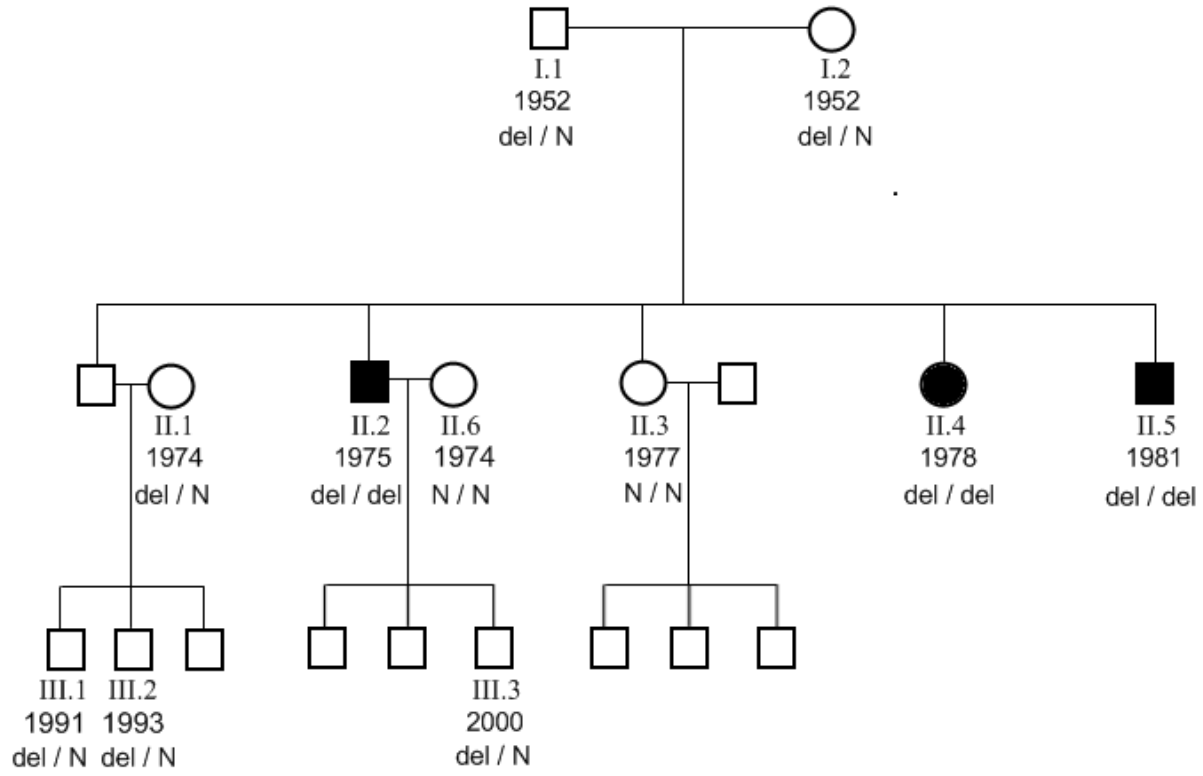
Когнитивно функциониране в рамките на лека умствена изостаналост/леко когнитивно нарушение е налице при 75% от болните, което е възможна проява при този синдром (Bagaria J и съавт. 2022).

Докато изтъняването на перипапиларния неврофибрилерен слой на ретината (RNFL) е типична находка при редица невродегенеративни заболявания (Parkinson MH и съавт. 2007), болестта на Charlevoix–Saguenay прави изключение от това правило. Задебеляването на RNFL, оценено чрез ОСТ, налично при 75% от български пациенти, се счита за важен биомаркер с чувствителност от 100% и специфичност от 99.4% (Kuchay RAH и съавт. 2019; Parkinson MH и съавт. 2007; Desserre J и съавт. 2011).

В заключение МРТ и ОСТ са важни биомаркети при диагнозата на болестта на Charlevoix–Saguenay, дори при липсата на някой от кардиналните симптоми от триадата.

4.2.9. Автозомно-рецесивна церебеларна атаксия тип 3 (ARCA3), всл. мутации в ANO10- гена

В България са диагностицирани трима болни роми, двама мъже и една жена, принадлежащи към едно родословие от групата на ромите кошничари (фигура 39).



Фигура 39. Родословие на българските пациенти с ARCA3, всл. хомозиготна мутация p.Leu384fs в *ANO10*-гена. Само пациентите, участвали в изследването, са означени. Генотипите са означени като N/N (нормални хомозиготи), N/del (хетерозиготи) и del/del (хомозиготи за c.1150_1151 делеция, водеша до p.Leu384fs мутация в ANO10).

На таблица 23 се представени клиничните характеристики на българските пациенти с ARCA3.

Таблица 23. Клинични характеристики на българските пациенти с ARCA3.

Пациенти №	**II.2**	**II.4**	**II.5**
Дата на раждане	07.05.1975	13.10.1978	03.08.1981
Пол	М	Ж	М
Ранно НПР	Нормално	Нормално	Нормално
Възраст на начало (години)	Дизартрия- 6-7; Атаксия: 16	Дизартрия: 6-7; Атаксия 17	Дизартрия: 7; Атаксия: 17
Възраст на клинична оценка	35	32	29
Окуломоторика	Хоризонтален и вертикален нистагъм	Вертикален нистагъм надолу	Вертикален нистагъм надолу
Церебеларна дизартрия	Умерена	Умерена	Умерена
Дисметрия и дисдиадохокинезия в крайниците	Лека	Лека	Лека
Локомоторна атаксия	Тежка	Умерена	Умерена
Статична атаксия	Лека	Лека	Лека
SARA	17/40	16/40	16/40
СР в горните крайници	Патологично оживени	Патологично оживени	Патологично оживени
Коленни СР	Патологично оживени	Патологично оживени	Патологично оживени
Ахилови СР	Патологично оживени	Патологично оживени	Нормални
Патологични рефлекси от групата на Бабински	Не	Да	Не
ЕНГ	Не е проведено	В норма	В норма
ЕМГ	Не е проведено	Неврогенна увреда от m.quadriceps femoris	В норма

МРТ на главен мозък	Не е проведено	Тежка церебеларна атрофия	Не е проведено
Интелектуален дефицит	След клиничната изява на атаксията	След клиничната изява на атаксията	След клиничната изява на атаксията
Ко-морбидности	Язва на стомаха	Сифилис, лекуван Benzylpenicillin	Не

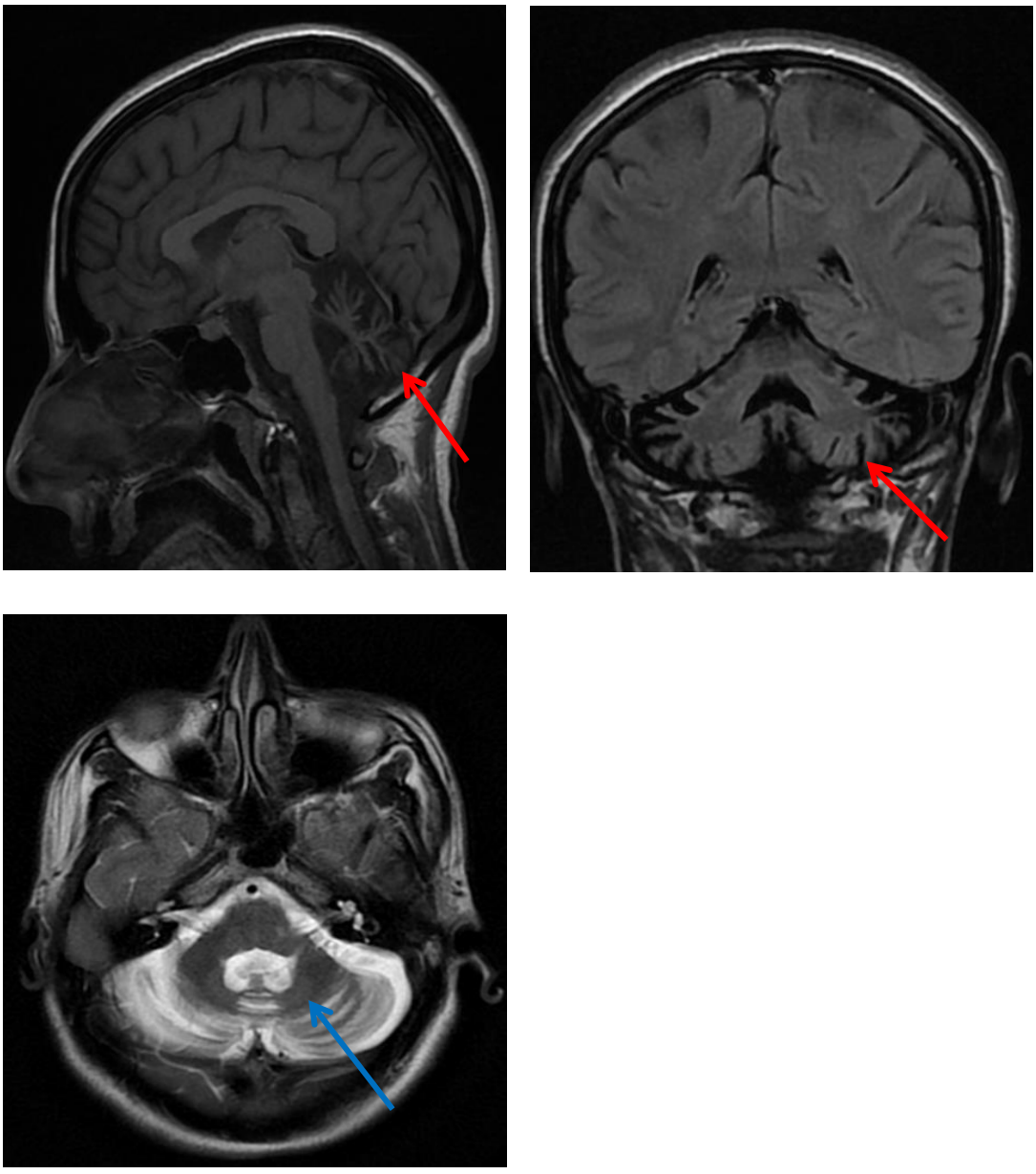
Бременността, раждането и ранното психомоторно развитие са описани, като нормални и при тримата засегнати. Проходили са в периода 12-14 мес., като фразеологичната реч е постигната на около 18-месечна възраст. Пациенти №II.2 и №II.4 са посещавали училище за 4 г. и 2 г. респективно, докато №II.5 никога не е ходил на училище. Началото на клиничните прояви е от 6-7 годишна възраст, с промяна на говора, която бавно прогресирала във времето. Локомоторната атаксия се появила около 16-17 годишна възраст, като до 28-29 г.в. станала толкова изразена, че самостоятелната походка без помощно средство станала невъзможна. Обща забавеност и проблеми с паметта са установени от близките след промяната в походката. При тримата болни се установяват

- Дискоординационен синдром (по-изразен вермисен): умерена (при №II.4 и №II.5) до тежка статична и локомоторна атаксия (№II.2), проба на Ромберг-отрицателна, по-лека динамична атаксия дисметрия и дисдиаходокинезия. Походка- атактична, на широка основа. Погледно-провокиран нистагъм надолу с хиперметрични сакади е налице при по-младите болни, докато при по-възрастният е налице и вертикален и хоризонтален нистагъм. Говорът е скандиран при всички.
- Квадрипирамиден синдром с двустранно оживени СР с разширени рефлексогенни зони, изчерпващи се клонуси на стъпалата, тенденция за поликинетични Ахилови рефлекси. Положителни патологични рефлекси на Хофман, Трьомнер, Росолимо и Жуковски двустранно са налице при пациент №II.4. и липсват при останалите.
- Когнитивен дефицит

ЕМГ изследването при пациент №II.4. е с данни за неврогенна увреда от m.quadriceps femoris с наличие на спонтанна активност ат позитивни остри вълни,

фибрилации и М-отговори с голяма продължителност и амплитуда. ЕНГ и ЕМГ на пациент II.5 е са в норма.

МРТ на главен мозък при пациент II.4 е с данни за тежка малкомозъчна атрофия и дифузни на T2/FLAIR хиперинтинзни и T1 хипоинтензни лезии в малкомозъчните хемисфери при нормално изобразяване на супратенториалните структури (фигура 40).



Фигура 40. МРТ на главен мозък на пациент I№I.4 с данни за тежка малкомозъчна атрофия (червена стрелка) при нормално изобразяване на супратенториалните структури. Налице са и дифузни хиперинтензни на Т2 и хипоинтензни на Т1 лезии в малкия мозък, съответстващи на глиоза (синя стрелка). A Sagittal T1, B Axial T2 PROPELLER, C Coronal T2 FLAIR

От неврооофталмологичното изследване при пациент №II.2. се установява двустранно макулна хипоплазия и извитост на ретиналните съдове.

Предвид ниския образователен ценз и езиковите особености резултатите от невропсихологичните тестове са сравнени с резултатите на техните близки и съответни по възраст и пол контроли от същата общност (таблица 24). При болните се установява умерен интелектуален дефицит със засягане на всички когнитивни сфери.

Те са доказани като хомозиготи с делеция c.1150_1151del в *ANO10*- гена. От останалите 7 члена на родословието, които са генетично изследвани, родителите и още четирима са носители- хетерозиготи за същата мутация (фигура 39).

Таблица 24. Невропсихологична оценка на болните с ARCA3, здравите им родственици и здравите контроли

Тестове	**Пациенти**			**Здрави родственици**		**Здрави контроли N=9 Средни стойности (SD)***
	II.2	**II.4**	**II.5**	**II.1**	**II.3**	
Прогресивни матрици на Raven- точки	19/60	13/60	12/60	25/60	22/60	24.78 (6.0)
MMSE	21	19	21	27	26	24.56 (1.74)
Digit span						
Напред	2	1	2	6	7	5.56 (1.13)
Назад	2	2	1	7	7	3.89 (1.05)
Вербална флуентност						
Семантична- “животни”	5	4	4	10	12	10.11 (2.26)
Фонемна “М”	2	3	1	4	3	2.56 (1.13)
Тест за вербална памет						
Непосредствено	23/75	24/75	13/75	36/75	36/75	36.78 (6.10)
припомняне	2/15	3/15	3/15	7/15	8/15	9.89 (1.83)
Отдалечено припомняне	20/30	20/30	12/30	27/30	29/30	27.56 (1.67)
Разпознаване						
Tower of London						
Пълен брой движения-	51	65	61	35	42	46.89 (9.58)
точки	1	0	0	3	2	2.00 (1.41)

Правилни движения						

Анализирано чрез непараметричен тест на Mann-Whitney. Статистическият анализ е осъществен през SPSS версия 13.00.

Обсъждане: Това е второто семейство роми с ARCA3, обусловена от мутация с ефект на родоначалника p.Leu384fs в *ANO10* (Vermeer S и съавт. 2010; Mišković ND и съавт. 2016). Описаните с p.Leu384fs пациенти са със сравнително хомогенен фенотип, който е по-тежък от този на болните с други мутации (Vermeer S и съавт. 2010; Chamova T и съавт. 2012; Chamard L и съавт. 2016; Maruyama H и съавт. 2014; Renaud M и съавт. 2014; Yang SL и съавт. 2020), вероятно поради пълната липса на ANO10, всл. на безсмислената мутация. Нашите болни са с най-ранното начало в сравнение с описаните до момента. Друга характерна особеност е упадъкът на когнитивните функции, който е налице и при сръбското ромско семейство със същата мутация (Vermeer S и съавт. 2010). Невропсихологичната оценка потвърждава генерализиран дефицит, който прогресира във времето, предвид данните за нормално ранно невропсихично развитие. Този факт е още едно потвърждение на ролята на малкия мозък в когнитивните процеси (Bellebaum C и съавт. 2007; Laforce R Jr и съавт. 2010; Middleton FA и съавт. 1994). ANO10 е експресиран в мозъчната кора и hippocampus, но са необходими допълнителни изследвания за изясняване на точната му роля. Изразената малкомозъчна атрофия при съхранена структура на мозъчната кора е типична характеристика на мутациите в *ANO10*, докато нистагъмът надолу и засягането на периферния двигателен неврон не са задължителни симптоми (Vermeer S и съавт. 2010; Chamard L и съавт. 2016; Maruyama H и съавт. 2014; Renaud M и съавт. 2014; Yang SL и съавт. 2020).

4.2.10. SCAR13

Представяме 10 болни (4 жени и 6 мъже), принадлежащи към ромския етнос (групата на копанарите) с вродена атаксия SCAR13. Те са от 5 несвързани помежду си родословия. Клиничните характеристики на болните са представени на таблица 25.

Таблица 25. Клинични характеристики на болните със SCAR13.

Пациент №	Li 1	V III-2	V III-1	B IV-2	P II-2*	B IV-3	P II-1	P II-3	M II-2	M II-1
Възраст на изследване (г.)	6	8	10	26	27	32	37	42	47	57
Пол	Женски	Женски	Мъжки	Женски	Мъжки	Женски	Мъжки	Мъжки	Мъжки	Мъжки
Бременност и раждане	Няма данни	Нормални	Интранатал на асфиксия	Нормални	Белодробни ателектази	Нормални	Нормални	Нормални	Преди термин	Преди термин
Възраст на прохождане (г.)	4	4	5	Няма данни	Никога	1	Никога	Никога	3	Няма данни
Фразеологична реч (г.)	4	2	3	Няма данни	Никога	Няма данни	Никога	Никога	Никога	Никога
Ръст	120 cm	126 cm	137 cm	147 cm	138 cm	143 cm	151 cm	150 cm	154 cm	152 cm
Телесна маса	22 kg	40 kg	42 kg	42.5 kg	23 kg	42.5 kg	50 kg	60 kg	47.1 kg	45.1 kg
Малкомозъчна атаксия (SARA)										
Походка (0-8)	4	5	5	5	8	4	7	8	6	7
Стоеж (0-6)	2	4	4	4	6	2	6	6	5	6
Седеж (0-4)	0	1	1	0	4	0	3	3	1	2
Дизартрия (0-6)	2	2	2	2	6	2	6	6	6	6
Проследяване с пръст ((0-4)	1	1	2	1	Не е изследвано	1	1	1	2	1
Носопоказалечна проба (0-4)	1	1	2	1	Не е изследвано	1	1	2	1	0

Адиадохокинезия (0-4)	1	2	2	1	Не е изследвано	1	2	2	2	1
Колянно-стъпална проба (0-4)	1	2	2	2	Не е изследвано	1	2	3	2	2
Общ сбор SARA (0-40)	13	18	20	16	24/24	12	28	31	25	25
Окуломоторни прояви										
Погледнопровокиран нистагъм	Не	Не	Не	Да	Не	Yes	Да	Не	Не	Не
Хипометрични сакади	Не	Да	Не	Не	Да	Не	Да	Не	Не	Да
Абдукторен дефицит	Да	Не	Не	Да	Да	Не	Не	Да	Не	Не
Езотропия	Не	Да	Да	Да	Да	Не	Не	Да	Не	Да
Птоза	Не	Не	Не	Да	Не	Не	Не	Не	Да	Да
Допълнителни прояви										
Когнитивен дефицит	Лек	Лек	Лек	Умерен	Дълбок	Умерен	Умерен	Тежък	Тежък	Тежък
Хиперрефлексия	Да	Да	Да	Да	Не	Да	Да	Да	Да	Да
Спастицитет	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Да	Не	Не
Уринарна дисфункция	Не	Да	Да	Не	Да	Не	Не	Не	Не	Не

Полиневропатия	Не	Не	Не	Не	Лека	Не	Не	Няма данни	Няма данни	Няма данни
Епилептични пристъпи	Не	На 2 г.	На 5 мес.	Не	Едно абнормно ЕЕГ	Не	Не	Не	Не	Не

При всички болни е налице изоставане в НПР, трима болни никога не са проходили, а петима никога не са проговорили (таблица 25). От соматичния статус ръстът и телесната маса са в норма при трима пациенти (деца), но са под нормите за съответната възраст при възрастните болни.

При всички засегнати е налице умерено до тежко изразен дискоординационен синдром със средна стойност на SARA 11.9, като атаксията е по-изразена при по-възрастните болни. Лека дизартрия е налична при всички, които могат да говорят. Дисметрия, тремор и дисдиадохокинезия са установени при всички болни, но са в лека степен. Пирамидни прояви са леки с патологично оживени СР в долните крайници. Невроофталмологичните прояви включват погледно-провокиран нистагъм, хипометрични сакади, дефицит на абдукцията, страбизъм и птоза. При всички болни е налице когнитивен дефицит, вариращ от лек до дълбок (таблица 25)

От невроизобразяващите изследвания (таблица 25, 26 и фигура 41) характерни особености са умерена до тежка малкомозъчна атрофия. Конституционално по-малка долна част на vermis се установява при 3 болни, малък обем на озъка при 5/7. Средното малкомозъчно краче, мозъчният ствол и гръбначният мозък са нормални.

Проследяването на невроизобразяващите изследвания при двама болни (таблица 27 и фигура 42) установява прогресия на атрофичните промени на малкия мозък.

Таблица 26. Характеристики на невроизобразяващите изследвания при българските пациенти със SCAR13.

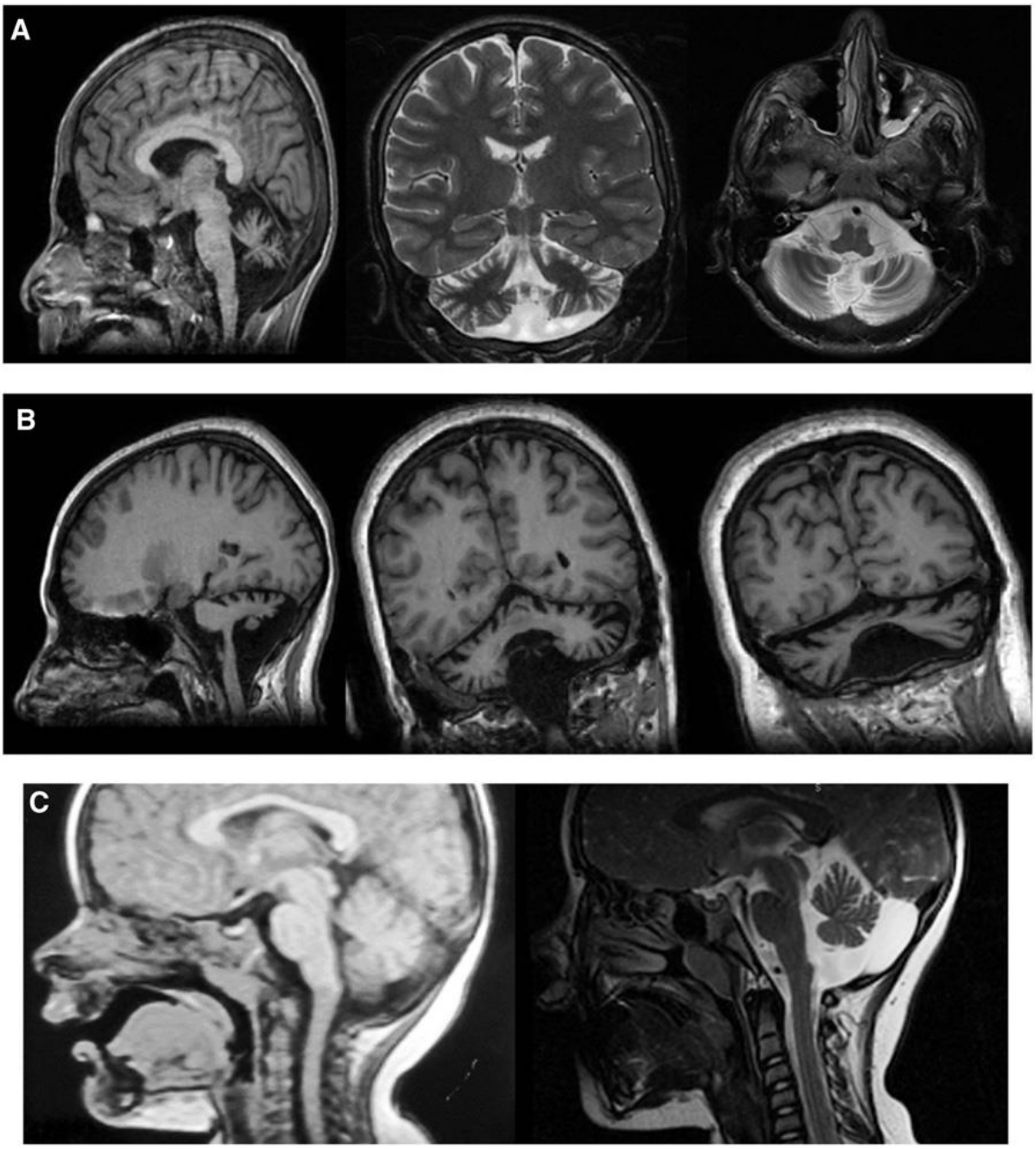
Пациент №	**Li 1**	**V 3-2***	**V 3-1***	**B 4-2**	**P 2-2**	**B 4-3**	**P 2-3**
Възраст на изобразяване (г.)	6	6	11	24	27	32	37
Изследване	МРТ	МРТ	КТ	МРТ	МРТ	МРТ	МРТ
Протокол	T1 FLAIR Sagittal, T1 SPGR Coronal, T2 FSE Coronal, T2 FSE Axial	PD & T2 Axial (JPEG)	Volumetric axial - with orthogonal MPR	T1 Sagittal, T2 propeller Axial, T2 FLAIR Coronal, DWI (b=1000)	T1 MEMP Axial, T2 FSE Coronal, DWI (b=1000), T2* GRE Axial, T1 3D BRAVO with MPR's, T2 FSE Axial, T2 FSEIR Coronal, T2 FLAIR Coronal	Volumetric T1 multiplanar reformats (MPR) - coronal & sagittal	T1 MEMP Axial, T2 FSE Coronal, DWI (b=1000), T2* GRE Axial, T1 3D BRAVO with MPR's, T2 FSE Axial, T2 FSEIR Coronal, T2 FLAIR Coronal
Обща атрофия	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не
Малък обем на мозъка (оценка)	Не (0)	Не (0)	Лек (1)	Умерен (1)	Лек (1)	Лек (1)	Лек (1)

Вентрикулна система	Дилатиран четвърти вентрикул	Дилатиран четвърти вентрикул	Леко до умерено дилатирана	Дилатиран четвърти вентрикул	Не	Дилатиран четвърти вентрикул	Не
Селективна корова атрофия на хемисферите	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не
Селективна малкомозъчна атрофия (оценка)	Умерена генерализирана (2)	Умерена генерализирана (3)	Умерена генерализирана (2)	Лека за хемисферите (1)	Изразена генерализирана (3)	Изразена генерализирана (3)	Умерена генерализирана (2)
Малкомозъчна хипоплазия (оценка)	Не (0)	Не (0)	Долната част на vermis (1)	Не (0)	Долната част на vermis (1)	Долната част на vermis (1)	Не (0)
Размер на fossa posterior (оценка)	Нормален (0)	Нормален (0)	Малък (1)	Нормален (0)	Малък (1)	Нормален (0)	Нормален (0)
Ретроцеребеларна цистерна	Не	Да	Да	Не	Да	Да	Да
Средно малкомозъчно краче- размер (оценка)	Нормален (0)	Нормален (0)	Леко намален (1)	Нормален (0)	Нормален (0)	Нормален (0)	Нормален (0)
Размер и сигнална характеристика на мозъчния ствол	Нормални	Нормални	Нормални	Нормални	Нормални	Нормални	Нормални
Размери на hyocampus	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален	Атрофия вдясно
Бяло мозъчно вещество	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално
Базални ганглии и таламус	Нормални	Нормални	Нормални	Нормални	Атрофия в задната част на putamen	Нормални	Нормални
Обща оценка от невроизобразяващите изследвания**	2	3	6	2	6	5	3
Обща оценка от SARA	13/40	18/40	20/40	16/40	18/18	12/40	22/34

*Лонгитудинално проследяване на невроизобразяващите изследвания при пациенти V3-2 и V3-1 са представени на таблица 27. **Оценките на отделните елементи са 0/1 (налачие/липса), с изключение на малкомозъчната атрофия 0/1/2/3, което съответсва на липсваща/лека/умерена/тежка.

Таблица 27. Лонгитудинално проследяване на невроизобразяващите изследвания при пациенти №V 3-2 и V 3-I.

Пациент №	**V 3-2**						**V 3-I**				
Възраст (г.)	1	1 г. 8 мес.	3	6	9	9	5	5	8	8	11
Област	Глава	Глава	Глава	Глава	Глава	Торакален гръбнак	Глава	Глава	Глава	Лумбален гръбнак	Глава
Изследване	КТ	МРТ	КТ	МРТ	КТ	МРТ	КТ	МРТ	КТ	МРТ	КТ
	Non volumetric axial - 8mm slices	T1 midline sagittal, PD & T2 Axial	Non volumetric axial - 5mm slices	PD & T2 Axial (JPEG)	Non volumetric axial - 3mm slices	T2 frFSE Sagittal, T1 FLAIR Sagittal, T2 STIR sagittal, 2D MERGE Axial	Non volumetric axial - 5mm slices	PD & T2 Axial	Non volumetric axial - 3mm slices	T1 FSE Sagittal, T2 IR - STIR Sagittal, 2D MERGE Axial, T1 FSE Axial, T2 FSE Coronal	Volumetric axial - with orthogonal MPR
Вентрикулна система	Не	Не	Дилатиран четвърти вентрикул	Дилатиран четвърти вентрикул	Дилатиран четвърти вентрикул	-	Леко дилатирана	Умерено дилатирана	Умерено дилатирана	-	Умерено дилатирана
Селективна малкомозъчна атрофия	Не	Не	Умерена генерализирана	Умерена генерализирана	Умерена генерализирана	-	Лека-умерена генерализирана	Умерена генерализирана	Умерена генерализирана	-	Умерена генерализирана
Малкомозъчна хипоплазия	Не	Не	Не	Не	Не	-	Долен vermis	Долен vermis	Долен vermis	-	Долен vermis
Размер на fossa posterior	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален	-	Малък	Малък	Малък	-	Малък
Ретроцеребеларна цистерна	Не	Не	Да	Да	Да	-	Да	Да	Да	-	Да
Средно малкомозъчно краче	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	-	Леко намалено	Леко намалено	Леко намалено	-	Леко намалено
Сравнение			Нова церебеларна атрофия					Леко увеличение на размера на вентрикулите и церебеларната атрофия			
Гръбначен мозък						Нормален				Малка кухина	

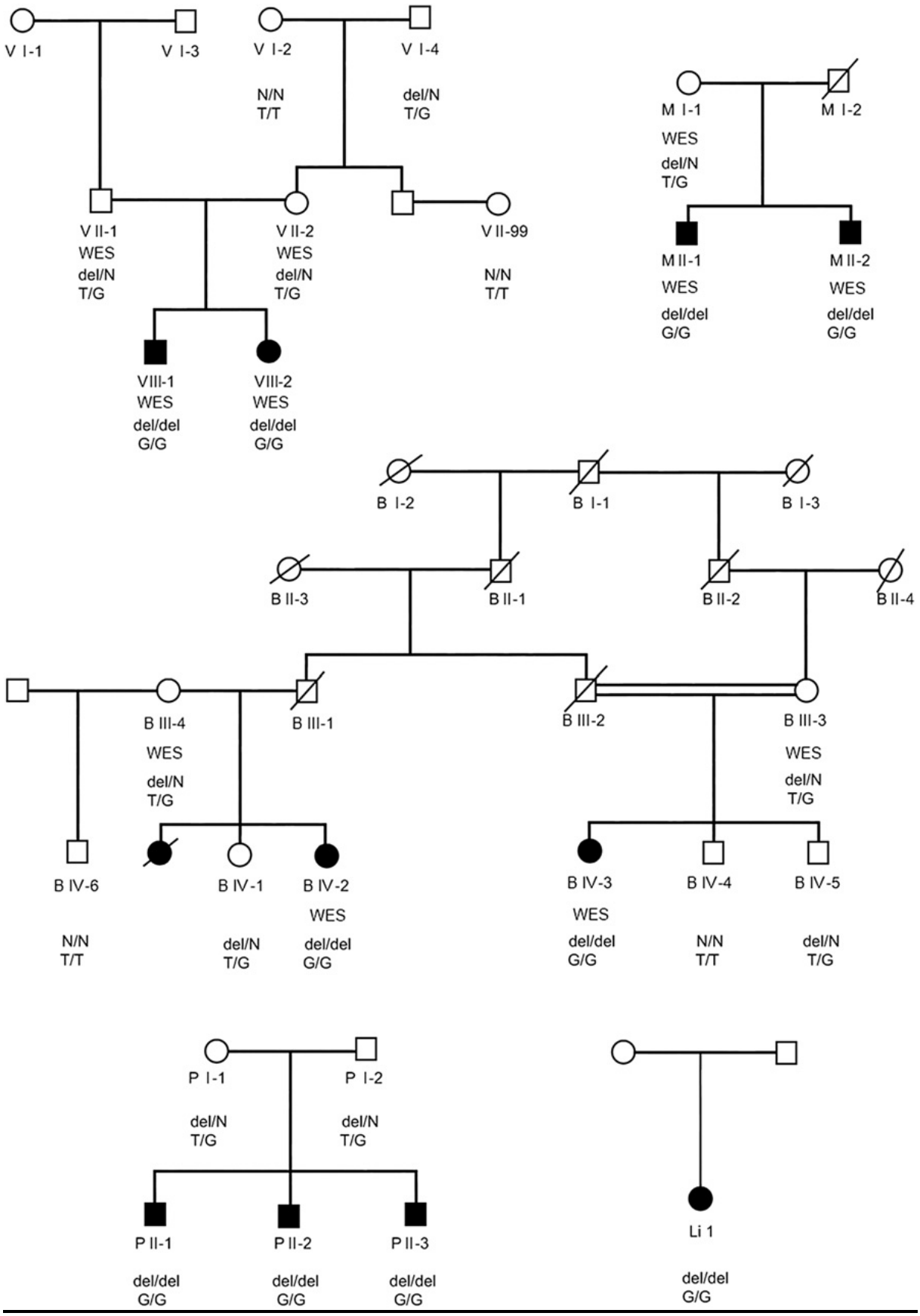


Фигура 42. Невроизобразяващи изследвания при пациентите с конгенитална атаксия.

(А) Генерализирана малкомозъчна атрофия и хипоплазия на долната част на vermis при пациент №PII-2 (T1 3D brain volume [BRAVO], coronal T2, и axial T2).

(Б) Умерена до тежка церебеларна атрофия и хипоплазия на долната част на малкомозъчния vermis при пациент №B IV-3 (volumetric coronal and sagittal T1 MPR).

(В) Проследяване на МРТ в динамика при пациент №VIII-2 на 1 г. и 8 мес. (без данни за малкомозъчна атрофия), и малкомозъчна атрофия (T1 midline sagittal, T2 sagittal) на 6-годишна възраст.


V I-1
V I-3
V I-2
N/N
T/T
V I-4
del/N
T/G
V II-1
WES
del/N
T/G
V II-2
WES
del/N
T/G
V II-99
N/N
T/T
VIII-1
WES
del/del
G/G
VIII-2
WES
del/del
G/G
M I-1
WES
del/N
T/G
M I-2
M II-1
WES
del/del
G/G
M II-2
WES
del/del
G/G
B I-2
B I-1
B I-3
B II-3
B II-1
B II-2
B II-4
B III-4
WES
del/N
T/G
B III-1
B III-2
B III-3
WES
del/N
T/G
B IV-6
N/N
T/T
B IV-1
del/N
T/G
B IV-2
WES
del/del
G/G
B IV-3
WES
del/del
G/G
B IV-4
N/N
T/T
B IV-5
del/N
T/G
P I-1
del/N
T/G
P I-2
del/N
T/G
P II-1
del/del
G/G
P II-2
del/del
G/G
P II-3
del/del
G/G
Li 1
del/del
G/G

Фигура 43. Родословия на българските пациенти със SCAR13, обусловена от мутации в *GRM1*-гена.

На базата на проведения WES се установяват два хомозиготни варианта в *GRM1*- гена, кодиращ метаботропен глутаматен рецептор 1 (mGluR1): c.2652_2654del и c.2660þ2T>G (фигура 43). Преди това изследване мутации в този ген са свързвани с атаксия при животински модели, но липсваха съобщения за мутации при хора. Чрез секвениране по Sanger се доказа, че всички засегнати носят по две мутации в хомо- или двойно хетерозиготно състояние. При изследване на честотата на носителство сред 289 здрави контроли роми от различни групи, двама хетерозиготни носители са идентифицирани в групата на копанарите.

GRM1 кодира метаботропен глутаматен рецептор mGluR1, който има силна експресия в клетките на Purkinje и играе важна роля в малкомозъчното развитие и синаптичната пластичност.

Обсъждане: Клиничните характеристики на SCAR13 могат да се обобщят, като изоставане в НПР, начало в ранната детска възраст с умерена до тежка статична и локомоторна атаксия, дизартрия, лека дисдиадохокинезия и дисметрия, различен по тежест интелектуален дефицит и леки пирамидни белези. Невроизобразяващите изследвания са с данни за умерена до изразена малкомозъчна атрофия с или без хипоплазия на долната част на vermis без да има корелация между тежестта на атрофията и атаксията.

До описанието на нашата кохорта участието на mGluR1 в патогенезата на атаксията е описвано при паранеопластични или автоимунни атаксии (Marignier R и съавт. 2010).

Впоследствие генотипният и фенотипният спектър се разширява, като Davarniya B. и съавт. описват трима ирански пациента на възраст 28, 37 и 40 г., при които към вече описаният фенотип се добавят епилептични пристъпи и агресивно поведение (Davarniya B и съавт. 2015), а Cabet S и съавт. 2019 описва момче на 6 г., при което допълнително са налице и екстрапирамидни хиперкинези (Cabet S и съавт. 2019).

GRM1 се добява към групата на гените, мутации, в които обуславят вродени атаксии. Описанието и на други случаи ще разшири и клиничния спектър в бъдеще.

4.2.11. Болест на Niemann Pick B (NPB)

В изследването са включени пет болни с доказана болест на Niemann Pick A/B, принадлежащи към ромския етнос. Клиничните им прояви са представени на таблица 28.

Началото на клиничните прояви са между 5 месеца и 3 г. с висцерални прояви: с хепато- и спленомегалия при всички, иктер при 1/5, пневмония при 3/5 и изоставане в психомоторното развитие при 2/5. Диагнозата е поставена в детската възраст при 3/5, а при останалите в зряла възраст.

Неврологично засягане е налице при 4/5: при 3/5 е налице статична и локомоторна атаксия, при 4/5 се установява когнитивен дефицит, като те функционират в рамките на граничен интелект или лека умствена изосталост. Квадрипирамиден синдром с оживени СР и патологични рефлекси от групата на Бабински се установява при 1/5, а полиневропатен синдром при 3/5.

Невроофталмологичното изследване установява макулна хало, като „сребърно сив пръстен“ около кафяво-червената фовеола при всичките изследвани.

Психиатрични прояви се установяват при 4/5, двама са диагностицирани с параноидна шизофрения и са на невролептична терапия, а другите двама са с поведенчески нарушения с агресивни прояви и сексуална дизинхибиция.

При последната оценка всички пациенти са с клинични и ехографски данни за хепато-спленомегалия, като повишение на серумните трансаминази (ASAT, ALAT) се установяват само при един от болните. При този болен е налице и намаление на тромбоцитите под референтните граници, като белег на хиперспленизъм. При трима от болните са налице анамнестични данни за чести пневмони, като при тях се установяват и инфилтративни и фиброзни промени от проведените рентгенографии на белите дробове.

ЕЕГ е абнормна при 1/5 болни, а МРТ данни за малкомозъчна атрофия се установява при 3/5. При 3/5 ЕНГ е с данни за аксонен тип на перифернистивилива увреда на сетивните влакна на четирите крайника.

При всички болни се установява хомозиготно носителство на (1177T>G), p. (W393G) в *SMPD1* гена.

Таблица 28. Клинични прояви при българските пациенти с NPA/B

Пациент	1	2	3	4	5
Възраст на начало (г.)	3	0.7	0.5	2	2
Възраст на поставяне на диагнозата (г.)	12	0.7	0.5	30	24
Възраст на последната оценка (г.)	12	29	26	30	39
Неврологични прояви					
Дискоординационен синдром	+	+	-	-	+
Квадрипирамиден синдром	-	-	-	-	+
Полиневропатен синдром	-	+	+	-	+
Когнитивен дефицит	+	+	+	-	+
Психиатрични прояви					
	Поведенчески	Параноидна	Поведенчески	-	Параноидна

	нарушения	шизофрения	нарушения		шизофрения от 35-годишна възраст
Макулно хало	+	+	+	+	+
Висцерални прояви					
Хепато- и спленомегалия	+	+	+	+	+
Инфилтративни промени в белите дробове	-	+	+	-	+
МРТ на главен мозък	В норма	Данни за малкомозъчна атрофия	Несиметрична атрофия на малкомозъчните хемисфери, по-изразена вдясно с дилатация на ретроцеребеларното субарахноидно пространство-арахноидна киста.	В норма	Данни за мозъчна атрофия, по-изразена субтенториално.
ЕЕГ	ЕЕГ от алфа тип.	В норма	В норма	В норма	В норма

	Генерализирани бавни ритми при ХВ				

Обсъждане:

На този етап интермедиерният тип на болестта на NPA/B в България е установена сред ромския етнос, като тя е обусловена от мутация с ефект на родоначалника W391G в *SMPD1* (Mihaylova V и съавт. 2007). От проведения скриинг сред роми хетерозиготното носителство на мутацията е 1.1%, като в някои от подгрупите достига до 4%. W391G в *SMPD1* за първи път се описва в ромски семейства в Сърбия (Sperl W и съавт. 1994; Ferlinz K и съавт. 1995), а впоследствие и други страни.

Представените болни са с типичният фенотип на болест на Niemann–Pick A/B с вариращa тежест на засягане на централната и периферната нервна система в рамките на дискоординационен, полиневропатен, квадрипирамиден синдроми и когнитивен дефицит, съчетани с хепато- и спленомегалия, което е съобщено от Mihaylova V и съавт. 2007 при първото описание на болните с тази мутация в България (Mihaylova V и съавт. 2007). Предвид хомогенността на генетичната основа се предполага, че вариациите могат да са резултат от действието на гени модификатори.

Дискоординационният синдром и малкомозъчната атрофия, установени при 3/5 от болните в нашата кохорта, са описани и преди при хора (Pavlu-Pereira H и съавт 2005; Mihaylova V и съавт. 2007), както и при миши модели (Horinouchi K и съавт 1995), което подчертава голямата чувствителност на клетките на Purkinje към дефицита на киселa сфингомиелиназа. Когнитивното засягане и психичните прояви също са много типични, което налага своевременна диагностика и терапия.

4.2.12. Болест на Niemann Pick C (NPC)

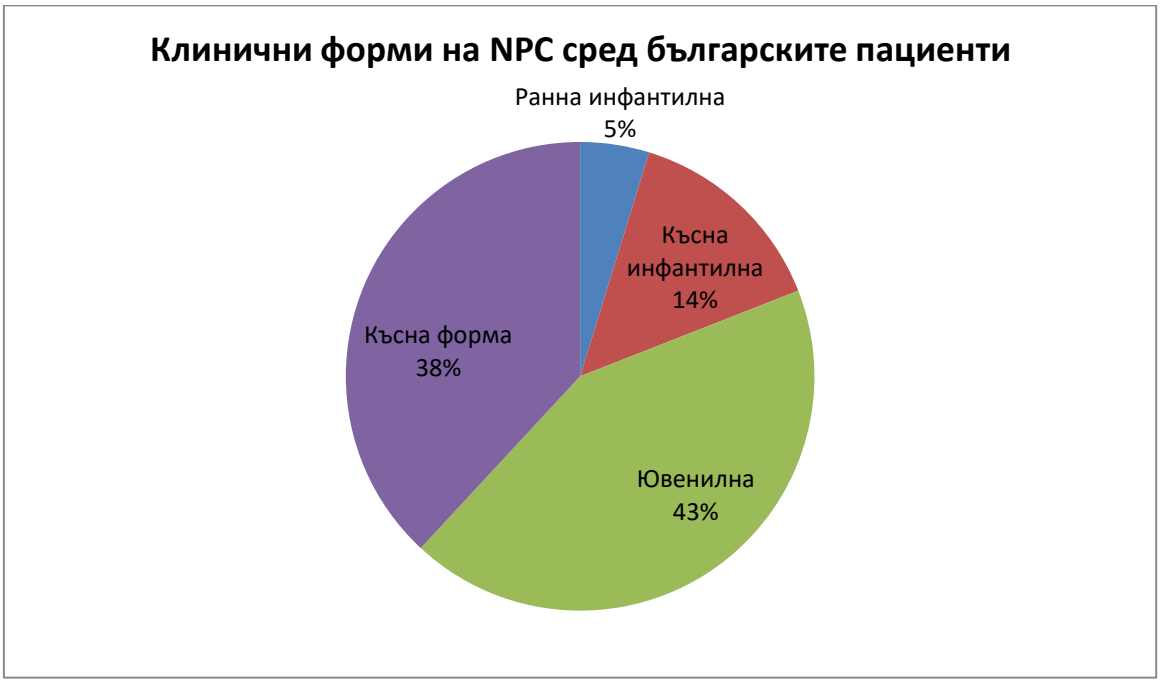
В България до този момент са доказани 21 пациента с болест на Niemann Pick C, придадлежащи към 18 родословия. От женски пол са 11 засегнати, а от мъжки- 10. При 20 от тях диагнозата е поставена след генетично изследване, а при един болен чрез филипиново оцветяване на кожни фибробласти.

Средната възраст на начало в българската кохорта е 12.71+/-7.54 г., вариращa между 1.5 и 30 г., докато средната възраст на поставяне на диагнозата е 16.98+/-9.91 г. Налице е забавяне с диагностицирането с 4.5 +/-4.90 с вариация между 0.5 и 23 г. от първоначалните клинични прояви.

В хода на заболяването 4 от засегнатите са починали, всл. на аспирация на храна и асфиксия- 3 и аспирационна пневмония- 1, средно 13 г. +/-6.16 г. след началото на клиничните прояви.

Според клиничното си начало българските пациенти се класифицират в следните клинични форми (фигура 44):

- Ранна инфантилна форма- 1 пациент
- Късна инфантилна- 3 пациента
- Ювенилна- 9 пациента
- Форма с късно начало- 8 пациента



Фигура 44. Процентно съотношение на пациентите с болест на NPC по клинични форми.

Генотипът и клиничните характеристики на българските пациенти с NPC са представени на таблица 29.

Таблица 29. Клинични прояви на българските пациенти с болест на Niemann Pick C.

Пациент номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Инициали	ЙПС	ЗГЯ	СНС	НАР	НАР	МИХ	ДИШ	ДСА	АИА	ЖВВ	ПСС	АСС	ПВЗ	ХЛИ	ИММ	ККР	ДНК	ПНВ	ДАК	КГГ	ХКИ
Възраст на начало	1.5	2.5	4	6	7	8	9	11	9	10	11	11	11	15	15	16	20	19	27	30	24
Възраст на поставяне на диагнозата	2.5	9	5	6	9	8	9.5	21	9.5	14	13	16	34	16	19	19	23	21	34	36	32
Пол	Ж	М	М	Ж	Ж	Ж	Ж	М	М	М	Ж	Ж	М	М	Ж	Ж	Ж	М	Ж	М	М
Мутация в алел 1 на NPC1	c.551G≥A	p.Asn169Ile	p.Asn916del	p.Asn169Ile	p.Asn169Ile	p.(Pro1007Ala)	p.Asn169Ile	p.As1005Val	p.Asn169Ile	p.Asn169Ile	p.Pro1007Ala	p.Pro1007Ala	Cys184Tyr	p.Ala764Val	Asn916del	p.Asn169Ile	p.Pro474Leu	p.Ile409Thr	p.Ser954Leu	p.Ser954Leu	
Мутация в алел 2 на NPC1	c.1070C≥A	p.Ser940Leu	p.Pro1007Ala	p.Ser940Leu	p.Ser940Leu	p.(Gln716*)	p.Ser940Leu	p.Ser954Leu	p.Ser940Leu	p.Asn169Ile	p.Gly1240Arg	p.Gly1240Arg	p.Ser954Leu	p.Ser940Leu	Ser954Leu	p.Asn169Ile	p.Gly992Arg	p.Ser954Leu	p.Ile1061Thr	p.Asn1101Lys	
Клинични прояви																					
Неврологични прояви:																					
Вертикална погледна пареза	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Лимитация на хоризонталните верзионни очни движения	не	не	не	не	не	не	не	да	не	не	не	не	не	не	не	не	не	не	не	не	да
Дискоординационен синдром със статична, локомоторна и динамична атаксия	да	не	не	да	не	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	не	да
Дистонни хиперкинези	не	не	не	не	не	не	не	да	не	да	да	да	да	да	да	да	да	да	не	да	да
Квадрипирамиден синдром	да	да	да	не	да	не	не	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Катаплексия	не	не	да	не	да	не	не	да	не	не	да	да	не	не	не	не	не	не	не	не	не
Епилептични пристъпи	да	да	да	не	да	не	не	да	да	не	не	не	да	не	не	не	не	не	не	не	не
Антиепилептична терапия	да	да	да	не	да	не	не	да	да	не	не	не	да	не	не	не	не	не	не	не	не
Когнитивен дефицит	Тежка умствена изостаналост	Умерена умствена изостаналост	Лека умствена изостаналост	Лека умствена изостаналост	Тежка умствена изостаналост	Нормален интелект	Лека умствена изостаналост	Лек деменten синдром	Умерена умствена изостаналост	Лека умствена изостаналост	Лека умствена изостаналост	Лека умствена изостаналост	Лек деменten синдром	Лека умствена изостаналост	Леко когнитивно нарушение	Леко когнитивно нарушение	Умерен деменten синдром	Лек деменten синдром	Леко когнитивно нарушение	Леко когнитивно нарушение	Умерен деменten синдром
Дисфагия	да	да	не	да	не	не	не	да	да	не	да	да	да	не	не	не	да	не	не	не	да
Невросензорно намаление на слуха	не	не	не	да	да	не	не	да	да	не	да	да	да	да	не	не	да	да	да	да	не
Перифернонервно засягане	не	не	не	да	да	не	не	не	не	да	не	не	не	не	не	не	не	да	не	да	не
Психични прояви	не	не	не	не	не	не	не	да	да	да	не	не	не	да	да	не	не	не	да	не	да
Висцерални прояви																					
Хепатомегалия	да	да	да	да	да	да	не	не	да	не	да	да	да	не	не	не	не	не	не	не	да
Спленомегалия	да	да	да	да	да	да	не	да	да	да	да	да	не	да	не	да	да	да	не	да	да

Неврологичните прояви са начален симптом при 16 от болните. Атаксия и тремор на тялото и главата са били първите прояви при 13/16 от засегнатите, като при останалите са наблюдавани дистонни неволеви движения при 2/16 и епилептични (атонични, катаплектични пристъпи) при 2/16.

При четирима от пациентите с NPC в началото са наблюдавани психични и поведенчески нарушения. Един от тези пациенти (№21) е диагностициран със шизофренно разстройство и лекуван с невролептици в продължение на 10 г. При друга болна (№15) са установени: псевдохалюцинации, емоционална нивелираност, дисморфофобни преживявания. При останалите двама са били налице агресивни прояви и когнитивен дефицит с лоша успеваемост в училище (№8 и №9).

При пациентката с ранна инфантилна форма (№1) началото е с хепатоспленомегалия и повишени стойности на трансаминазите.

Към момента на поставяне на диагнозата в българската кохорта се установяват следните клинични прояви (таблица 28, фигура 45):

Неврологични прояви:

Вертикална погледна парализа се установява при всички болни от българската кохорта, а и на хоризонталните е налица при 2/21, при които диагнозата е поставена респ. 10 и 23 г. след клиничната начало.

Дискоординационен синдром с преобладаващи статична и локомоторна атаксия и по-леко изразена динамична атаксия се установява при 17/21 (80%).

Дистонните хиперкинези се локализират предимно в горните крайници и в по-лека степен в долните крайници и лицето. Те са налице при 12/21 (57%) от пациентите, предимно при тези с ювенилна (5/9) и късна (7/8) форма на заболяването.

Квадрипирамиден синдром с патологично оживени сухожилни рефлекси и патологични рефлекси от групата на Babinski се установява при 18/21, като при най-малката болна с ранна инфетнилна форма е налице спастична квадрипареза, а при пациент №17 се установява десностранна централна хемипареза след преживян Herpes simplex енцефалит в неонаталния период.

Данни за катаплектични пристъпи са налице при 5/21 (23%), предимно при тези с късна инфантилна и ювенилна форма. Катаплексия не е наблюдавана при пациентите с късна форма от нашата кохорта. Епилептичните пристъпи са с характер на ГТКП и се установяват при 7/21 (33%) болни с начало в детската и юношеската възраст. ЕЕГ обаче е абнормна при 18/21 (85%) и варират от неспецифични промени със забавена основна активност и преобладаване на делта и тета ритмите до оформена фокална активност от

отстрие бавна вълна с различна локализация (фронтална и темпорална) и вторична генерализация. Антиепилептична терапия се прилага при седемте пациента с епилептични пристъпи, като при 4/7 е политерапия, но при всички болни предвид чернодробното зясагени е включен Levetiracetam.

Когнитивен дефицит в различна степен се установява при 20/21 от болните към момента на диагнозата. При 13 от тях диагнозата е поставена преди 18-годишна възраст, като тежка умствена изостаналост е налице при 2/13, умерена при 2/13, лека умствена изостаналост при 8/13 и нормален интелект при 1/13. При останалите 8 умерен дементен синдром при 1/8; лек дементен синдром при 3/8 и леко когнитивно нарушение при 4/8 с изразено ангажиране на екзекутивните функции и вниманието и в по-лека степен вербалната памет.

Дисфагия, всл. на комбиниран булбарен и псевдобулбарен синдром се установява при 10/21, предимно при тези с ранно начало или голяма давност на заболяването. Гълтателните нарушения са и причина за летален изход при 4 от болните, починали всл. на задавяне- 3, (№8, №11 и №13) и аспирационна пневмония- 1 (№21).

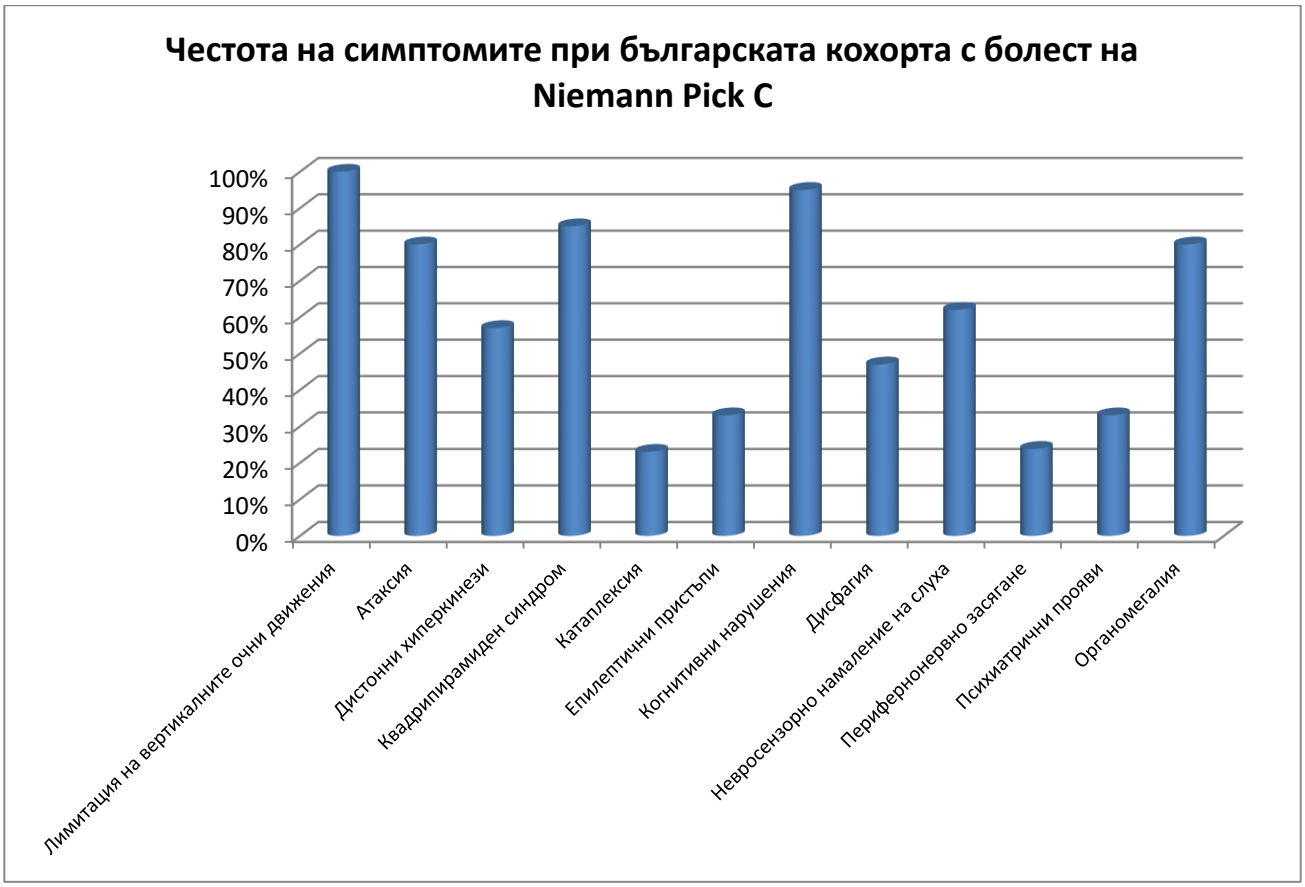
Невросензорно намаление на слуха се установява при 13/21 от болните, като при пациент №18 то е наложило слухопротезиране.

Периферностволова увреда на сетивните влакна на долните крайници с намалени А на СНАП на n. peroneus superficialis и n. suralis са налице при 5/21.

Психични прояви се установяват при 7/21 болни. При четирима те са начални прояви, а при 3 се развиват в рамките на прогресията на заболяването.При пациент №21 зрителните и слухови халюцинации, наложили терапия с невролептици без особен ефект са първи изяви. При пациент №14 1 г. след поставяне на диагнозата и започване на терапията се появяват зрителни халюцинации, овладяни за 6 мес. с невролептична терапия. При пациент №15 са установени: псевдохалюцинации, емоционална нивелираност, дисморфофобни преживявания. А останалите 4 болни са с агресивни прояви и поведенчиски нарушения.

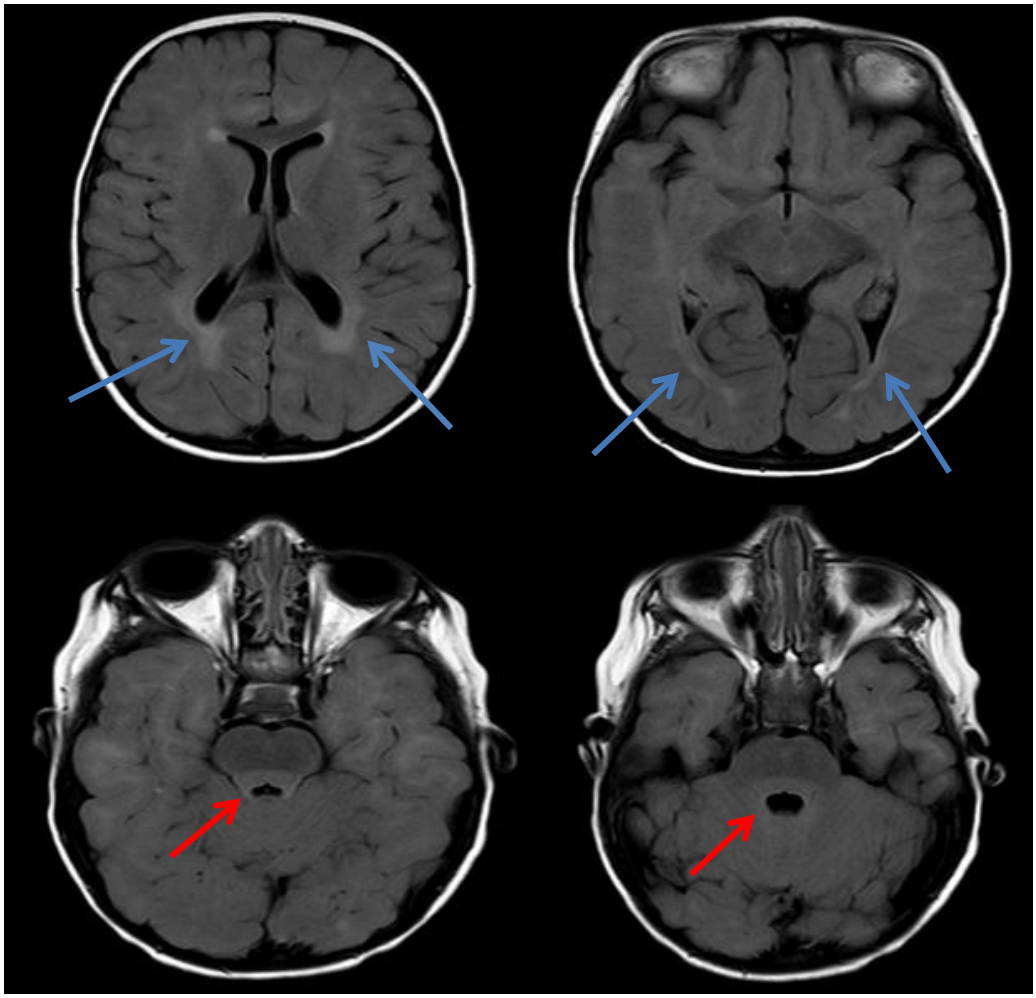
Висцерални прояви в рамките на органомегалия са налице при 17/21, като при пациент #1, при която хепатоспленомегалията и повишените трансаминази са начална проява на заболяването, са налице и анамнестични данни за пролонгиран неонатален иктер. На 2- годишна възраст при нея вече е установена чернодробна цироза. Комбинирана хепато- и спленомегалия е налице при 9/21, докато при 7 увеличен размер има само слезката. Изолирана хепатомегалия се наблюдава само при един от

пациентите. Висцералното засягане е почти задължителна проява при пациентите с начало в детската възраст.

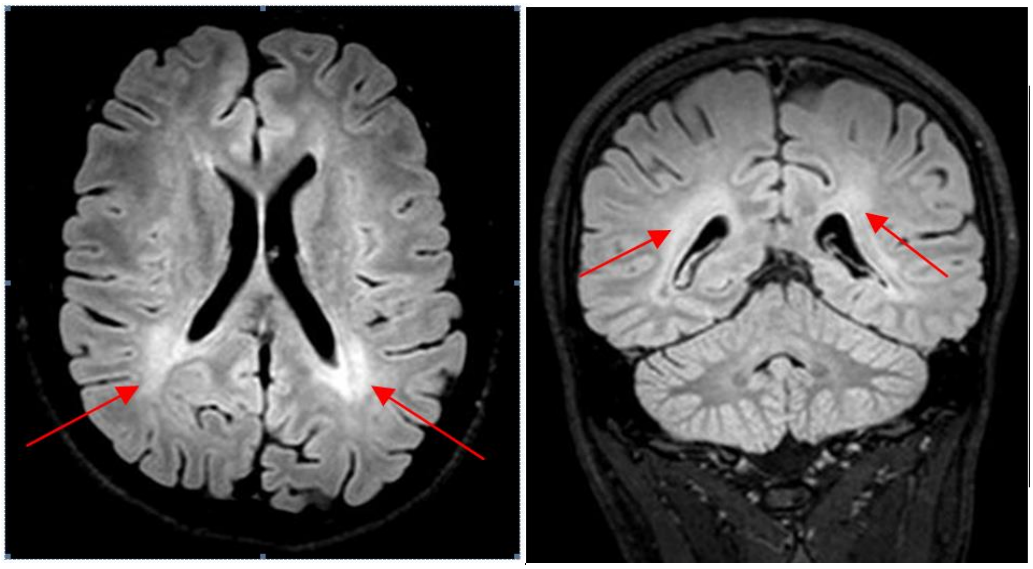


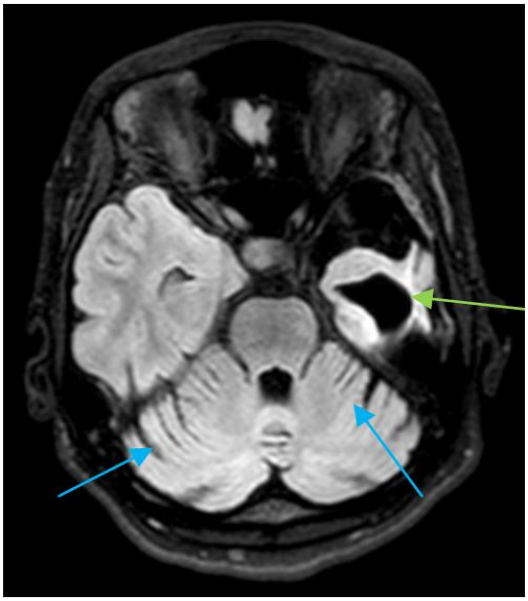
Фигура 45. Процентно съотношение на неврологичните, психични и висцерални прояви при българските пациенти с NPC.

Невроизобразяващите изследвания са абнормни при 16/21 пациенти (фигури 45, 46, 47). Мозъчна атрофия, по-изразена за фронталните дялове с дилатация на латералните вентрикули е налице при 6/21. Малкомозъчна атрофия се установява при 5 пациента. Хиперинтензни лезии, вариращи от малки единични до изразени двустранно конфлуиращи се установяват при 12 болни. При пациент №17 е налице и атрофия на лявата хемисфера след преживян менингоенцефалит в неонаталния период.



Фигура 46. Axial FLAIR на пациент №1 с данни за перивентрикулни конфлуиращи лезии в бялото мозъчно вещество супратенториално (сини стрелки) и в областта на мозъчния ствол (червени стрелки).





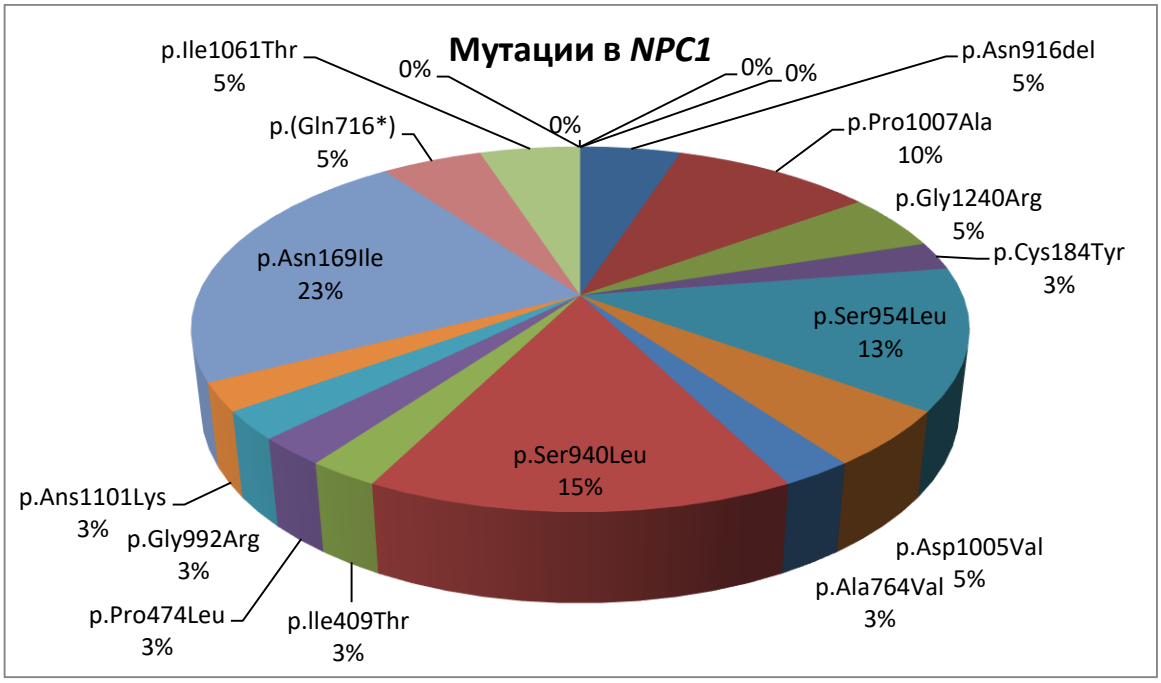
Фигура 47. МРТ на главен мозък при български пациенти с болест на Niemann Pick C.

А. Axial FLAIR на пациент №14 на 16-годишна възраст с данни за двустранни конфлуиращи лезии в областта на окципиталното бяло мозъчно вещество (червени стрелки).

Б. Coronal FLAIR на пациент №14 на 16-годишна възраст с данни за двустранни конфлуиращи лезии в областта на окципиталното бяло мозъчно вещество (червени стрелки).

В. Axial FLAIR на пациент №17, на 23-годишна възраст с данни за малкомозъчна атрофия (синя стрелка) и атрофия на лявата хемисфера след Herpes simplex енцефалит (зелена стрелка).

При пациентите е налице изразена генетична вариабилност по отношение на мутациите, които са локализирани в *NPC1*-гена, като не са установени да този момент мутации в *NPC2* гена (фигура 48).



Фигура 48. Процентно съотношение на мутациите в *NPC1-гена* при българската кохорта *с* Niemann Pick C.

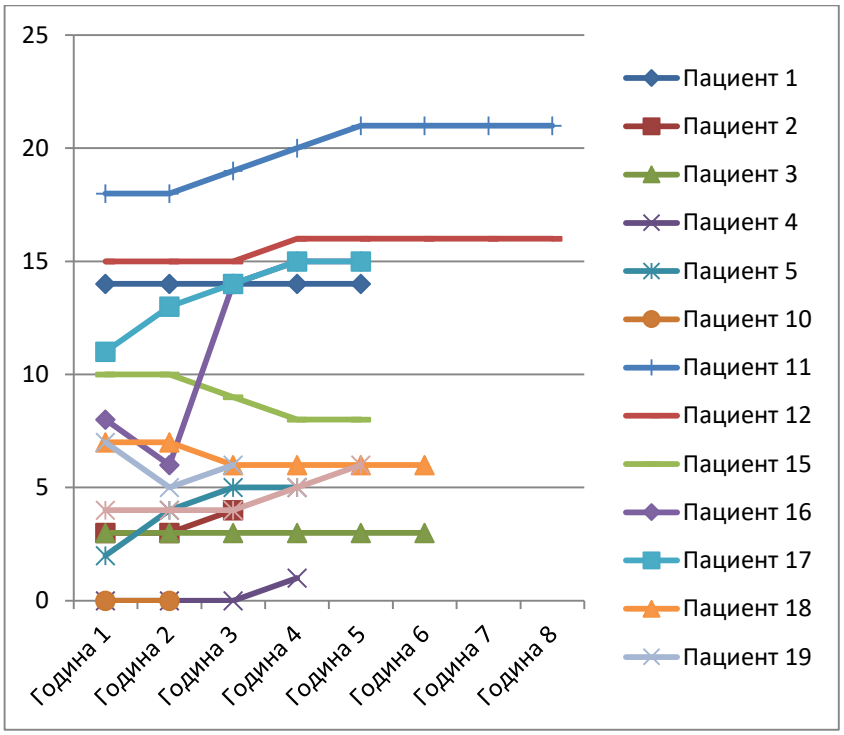
p.Asn169Ile е най-честата мутация, установена в 23% от мутиралите алели. Тя се среща само при пациенти от ромския етнос, като е възможно да е с ефект на родоначалника. В хомозиготно състояние води до форма с начало в юношеска възраст.

Втората по честота мутация е p.Ser940Leu, съставляваща 15% от мутантните алели, като тя е установена при пациенти-роми и при един български пациент в състояние на двойно хетерозиготно носителство. На останалите мутации се падат 2.5-12.5% от мутантните алели, което още веднъж потвърждава голямата генетична хетерогенност в нашата група болни.

Седемнадесет диагностицираните болни с NPC се лекуват на патогенетичната субстрат-редуцираща терапия Miglustat, като 15 болни се проследяват в Експертния център за наследствени неврологични и метаболитни заболявания, УМБАЛ „Александровска“. При 14 от тези болни лечението е продължило повече от 1 г., като са оценени прогресията на заболяването чрез скалата за атаксия SARA и честотата на нежеланите лекарствени реакции (таблица 29).

На таблица 30 са представени клиничните характеристики на пациентите на терапия с Miglustat, като се установява стабилизиранена състоянието при 5/14, подобрение при 4/14 и лека прогресия при 5/14. Прогресията е налице при болните,

които са диагностицирани по-късно и респективно по-късно са започнали лечение (фигура 48).



Фигура 48. Проследяване на ефекта на терапията с Miglustat по отношение на атаксията, оценена чрез SARA.

Таблица 30. Резултати от лечението на 14 от пациентите с NPC с Miglustat по отношение на атаксията, оценена чрез SARA.

Пациент N	1/ЙПС	2/ЗГЯ	3/СНС	4/НАР	5/НАР	10/ЖВВ	11/ПСС	12/АСС	15/ХЛИ	16/ИММ	17/ДНК	18/ПНВ	19/ДАК	20/КГГ
Възраст на начало	1.5 г.	2 .5 г.	4 г	6 г	7 г	10	11 г	11 г	15 г	15 г	20 г	19 г	27 г	30 г
Възраст на диагноза	2.5 г.	9 г	5 г	6 г	9 г	14	13 г	16 г	16 г	19 г	23 г	21 г	34 у	36 г
Пол	Ж	М	М	Ж	Ж	М	Ж	Ж	М	Ж	Ж	М	Ж	М
Възраст на започване на терапията с Miglustat	2 г, 7 мес.	9 г	5 г	6 г	9 г	14 г.	15 г	18 г	16 г	19 г	23 г	21 г	34 г	36 г
Продължителност на терапията	5 г	2 г	6 г	4 г	4 г	2 мес.	8 г	8 г	6 г	2 г	6 г	6 г	2.5 г	6 г
SARA 1	14	3	3	0	2	10	18	15	10	8	11	7	7	4
SARA 2	14	3	3	0	5		21	16	8	6	15	6	5	5

Обсъждане:

NPC е фатално невровисцерално лизозомно заболяване с широк клиничен спектър от бързо прогресиращи фатални форми с начало в неонаталния период и ранната детска възраст до бавно прогресиращи късни форми с прогресираща неврологична и психиатрична симптоматика (Vanier MT 2010).

Настоящото проучване има за цел да представи генотипните и фенотипните характеристики на диагностицираните до този момент в България 21 болни с това лизозомно заболяване.

Болестността в България се изчислява на 0.3 случая на 100 000, която е малко по-ниска с установените до момента 0.35-2.2/100 000 в различните страни (Burton BK и съавт. 2021; Labrecque M и съавт. 2021). Епидемиологични проучвания, провеждани в различни страни, установяват следните данни за болестността 0.47/100 000 за Австралия, 0.91/100 000 за Чехия, 2.2/100 000 за Северна Португалия, 0.35/100 000 за Холандия, 0.82/100 000 за Франция и 0.78/100 000 за Великобритания (Labrecque M и съавт. 2021). Вероятно по-ниската болестност у нас е резултат от недостатъчната осведоменост за заболяването, широкия фенотип и късно поставената диагноза.

Според данните от международния регистър за NPC на формите с начало в детската възраст се падат около 2/3 от случаите в световен мащаб (Vanier M 2010)., в българската кохорта, обаче 81% от пациентите са с начало в юношеска или зряла възраст. Възможни обяснения на тези различия са специфичните мутации, наблюдавани в нашата популация. От друга страна късната форма е с преобладаваща психиатрична симптоматика и е възможна реалната заболяемост да е по-висока от съобщената до момента (Wassif CA и съавт. 2016).

Клиничният фенотип е изключително хетерогенен, дори сред пациенти, носещи едни и същи мутации в рамките на едно и семейство и монозиготни близнаци (Vanier M 2010; Benussi A и съавт. 2015; Walterfang M и съавт. 2009). Неврологичните, психичните и висцералните прояви могат да се появят във всяка възраст, както се установява и в бългрската кохорта, където водещите начални прояви са неврологични. Въпреки вариабилното засягане на централнити нервна система типични особености, като вертикалната погледна пареза, атаксия, дизартрия, когнитивнен дефицит и пирамидни прояви са били налични при голяма част от пациентите с различна степен на тежест в началото на заболяването. Вертикалната погледна пареза, считана за основен белег на заболяването (Vanier M 2010), се установява при 100% от болните. Интересно е, че при 4 болни тя предшества появата на атаксията, което не е типично.

Аналогично на други проучвания и в нашата кохорта епилептичните пристъпи и катаплексията са по-типични при детските форми на болестта, докато дистониите и психичните прояви при юношеските и късните форми (Vanier M 2010; Yanjanin NM и съавт. 2010; Mengel E и съавт. 2013). Невросензорното намаление на слуха се установява при 61% от българските пациенти, което е по-често в сравнение с различни съобщения (Yanjanin NM и съавт. 2010; Mengel E и съавт. 2013). Известно е, че холестеролът играе важна роля във физиологията на слуховия анализатор (Purcell EK и съавт. 2011), така че нарушеният му транспорт вероятно нарушава процесите на звукоприемане и предаване при по-дълъг ход на заболяването при пациентите с ювенилни и късни форми на болестта. Тази клинична особеност е важна, защото е известно, че и Miglustat също води до намаление на слуха.

МРТ на главният мозък при българската кохорта установява мозъчна и малкомозъчна атрофия в съчетание с хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество- от единични малки до конфлуиращи с ангажиране и стволовите структури, което е типично за заболяването (Walterfang M и съавт. 2009; Huang JY и съавт. 2011). МРТ на главния мозък е важен метод при пациентите с атаксия, епилепсия и деменция, но не е специфична при NPC.

Висцералното засягане е симптоматично само при един болен с ранно инфантилно начало, докато при 4/21 с начало в юношеска и зряла възраст органомегалия изобщо липсва, което е в съответствие с описанията на други автори (Vanier M 2010.

Генотипът на българските пациенти с NPC е много разнообразен, като при 20 пациента са установени 15 мутации. p.Asn169Ile е най-честата мутация, установена в 23% от мутиралите алели. Тя се среща само при пациенти от ромския етнос, като е възможно да е с ефект на родоначалника. В хомозиготно състояние води до по-доброкачествена форма. Втората по честота мутация е p.Ser940Leu, съставляваща 15% от мутантните алели, като тя е установена при пациенти от различни етнически групи. На останалите мутации се падат 2.5-12.5% от мутантните алели, което още веднъж потвърждава голямата генетична хетерогенност в нашата група болни.

Забавянето в поставянето на диагнозата в нашата кохорта е 4.5 +/-4.90, като то е по-голямо при късните форми (1-23 г.), вероятно обусловено от по-широката диференциална диагноза и бавния клиничен ход. Ранната диагноза е от особена важност и поради терапевтичните възможности, които са по-ефективни при своевременното й започване. Miglustat дава възможност за стабилизиране и/или

забавяне на прогресията на атаксията (Wraith JE и съавт. 2010; Vanier MT и съавт. 2015; Patterson MC и съавт. 2012), което се доказва и при проследяване на българските болни.

4.2.13. Тремор-атаксия с централна хипомиелинизация (Хипомиелинизираща левкодистрофия 7- HLD7)

С този синдром, обусловен от мутации в *POLR3A*-гена в България са диагностицирани трима болни от мъжки пол, принадлежащи към 2 несвързани ромски семейства от групата на копанарите.

Пациентите са родени от нормално протекли бременности и раждания. Били са с нормално психомоторно развитие, като всички имат основно образование. Клиничните им характеристики са обобщени на таблица 31.

Таблица 31. Клинични характеристики на българските пациенти с мутации в *POLR3A*-гена

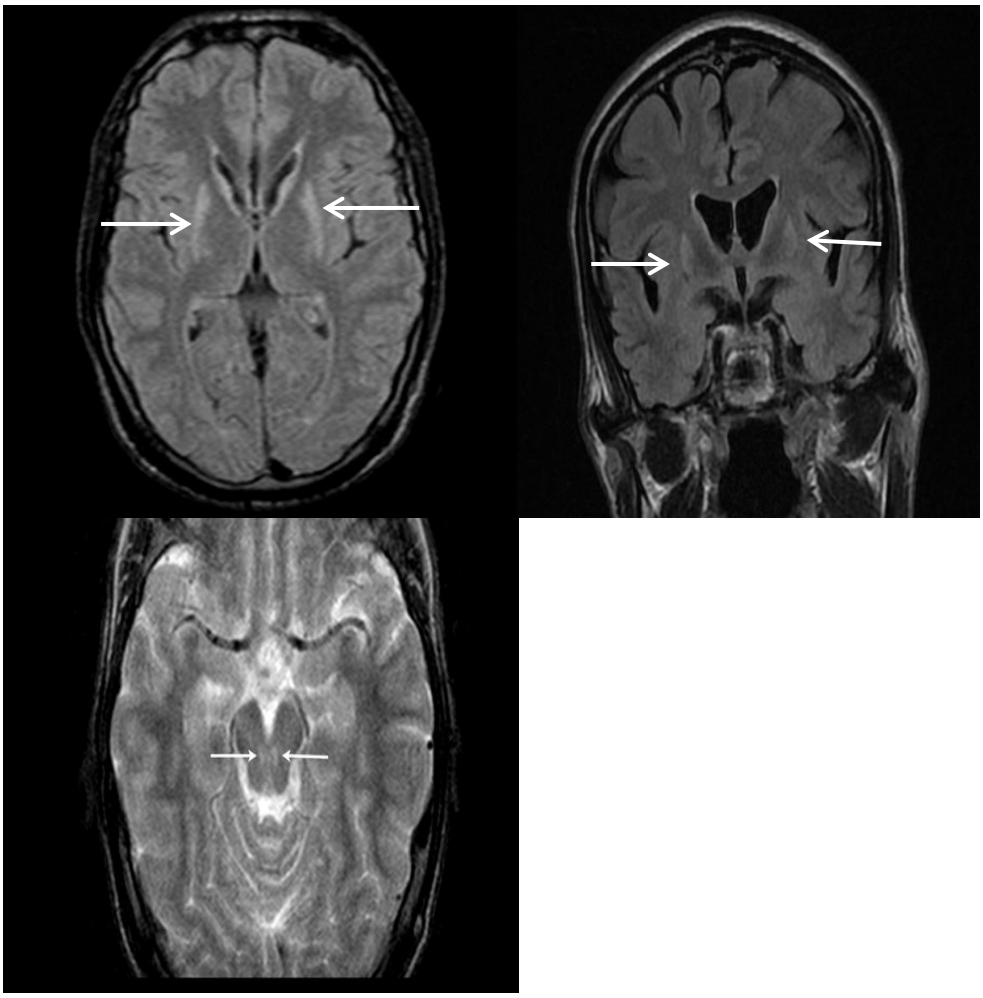
Пациент №	**ShII-1**	**IzII-1**	**IzII-2**
Година на раждане	1959	1985	1989
Пол	M	M	M
Възраст на начало (г.)	8	7	8
Възраст на клинична оценка (г.)	52	27	23
Симптоми на засягане на централния двигателен неврон			
Мускулна слабост	_	_	_
Спастично повишен мускулен тонус	_	_	_
Оживени СР	Горни крайници	_	_
Патологичен рефлекс на Babinsky	+	+	+
Екстрапирамидни прояви			
Ригидно повишен мускулен тонус	Долни крайници и дясна киткова става	Долни крайници	_
Дистония	Дясна ръка и долни крайници	Долни крайници, повече вдясно	Долни крайници
Тремор	_	_	_
Атаксия (SARA)			
Походка (0-8)	6	5	2
Стоеж (0-6)	5	4	1
Седеж (0-4)	3	1	0
Реч (0- 6)**	5	5	3
Общ сбор (0-40)	24	15	6
Дисфагия	_	+	+
Погледно-провокиран нистагъм	+	_	_
Сакадирани очни движения	+	_	_
IQ	95	85	80

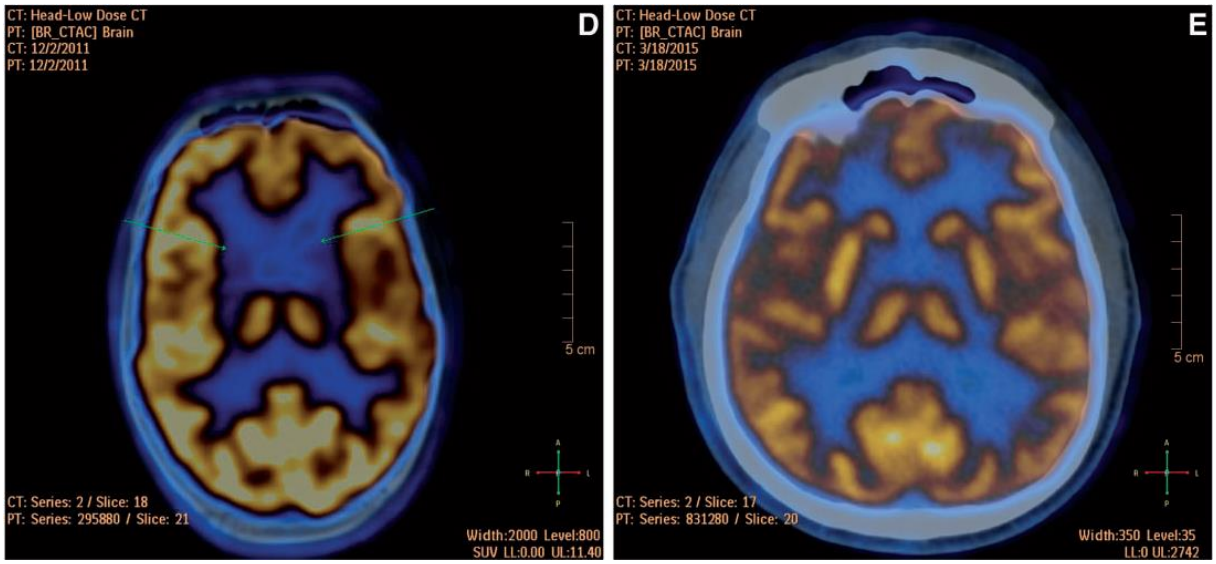
МРТ на главен мозък			
Атрофия на striatum	+	+	+
Сигнелни промени в областта на nucl. ruber	+	+	+
Деформитети на крайниците	_	Двустранене pes cavus	Двустранене pes cavus
Хиподонтия	_	_	_
Хипогонадотропен хипогонадизъм	_	_	_

Пациент №1 (ShII-1) е мъж на 56 г. с начало на оплакванията от 8-годишна възраст с дизартрия. Локомоторната атаксия е установена на 11 г., а около 1 г. по-късно усетил стегнатост в краката. Тези прояви бавно прогресирали във времето до степен да загуби самостоятелната си походка на 50 г. При неврологичното изследване на 52-годишна възраст се установявя панцеребеларен синдром с изразена статична и локомоторна атаксия (SARA 24), погледно-провокиран нистагъм и сакадирани плавно проследяващи движения на очите. СР са потологично оживени с разширени рефлексогенни зони в горните крайници, налице е и положителен патологичен рефлекс на Бабински. Екстрапирамидният синдром включва ригидно повишен мускулен тонус и дистонни хиперкинези в дясната ръка и долните крайници и феномен на Negro в дясната киткова става. Дизатрията е вследствия на комбинация от атаксия и дистония на ларингеалната мускулатура при съхранени фарингеалните рефлекси. МРТ на главния мозък е с данни за симетрична атрофия на putamen и nucl. caudatus. В областта на nucl. ruber и интрааксиалната част на n. oculomotorius се установява хиперинтензитет на Т2 и FLAIR. Бялото мозъчно вещества е с нормален обем и сигнална характеристика. При пациента липсват данни за олигодонтия и параклинични данни за хипогонадотропен хипогонадизъм. Липсват данни за когнитивен дефицит (таблица 31).

Пациент №2 (IzII-1) е 31-годишен мъж с начало на клиничните прояви от 7-годишна възраст, когато се появила дизартрия, следвана 1 г. по-късно от неволеви дистонни хиперкинези в краката, предимно вдясно. От 10-11 годишна възраст е с атаксия и дисфагия. Атаксията, дизартрията и дисфагията прогресират във времето и проведената клинична оценка на 27 г. се установява панцеребеларен синдром (SARA 15), пирамидни белези с положителен патологичен рефлекс на Babinski. Екстрапирамидният синдром при пациента се проявява с ригидно повишен мускулен тонус и дистонни киперкинези в долните крайници. Дизартрията и дисфагията са резултат от комбинация на атаксия с дистония. Фарингеалните рефлекси са съхранени.

Налице са двустранни деформитети по типа на pes cavus. На МРТ на главния мозък се установява двустранна симетрична атрофия на nucl. caudatus и putamen (фигура 49А и Б). В областта на nucl. ruber и интрааксиалната част на n. oculomotorius се установява хиперинтензитет на Т2 и FLAIR (фигура 49В). От проведения PET с флуородеоксиглюкоза е налице изразен хипометаболизъм в областта на striatum (фигура 49 Г) в сравнение със здрава контрола, съответна по възраст и пол (фигура 49 Д). Бялото мозъчно вещества е с нормален обем и сигнална характеристика. При пациента липсват данни за олигодонтия и параклинични данни за хипогонадотропен хипогонадизъм. Не се установява когнитивен дефицит.





Фигура 49. Невроизобразяващи изследвания при пациент №2.

А. AXIAL T2 FLAIR с двустранна симетрична атрофия на nucl. caudatus и putamen (бели стрелки)

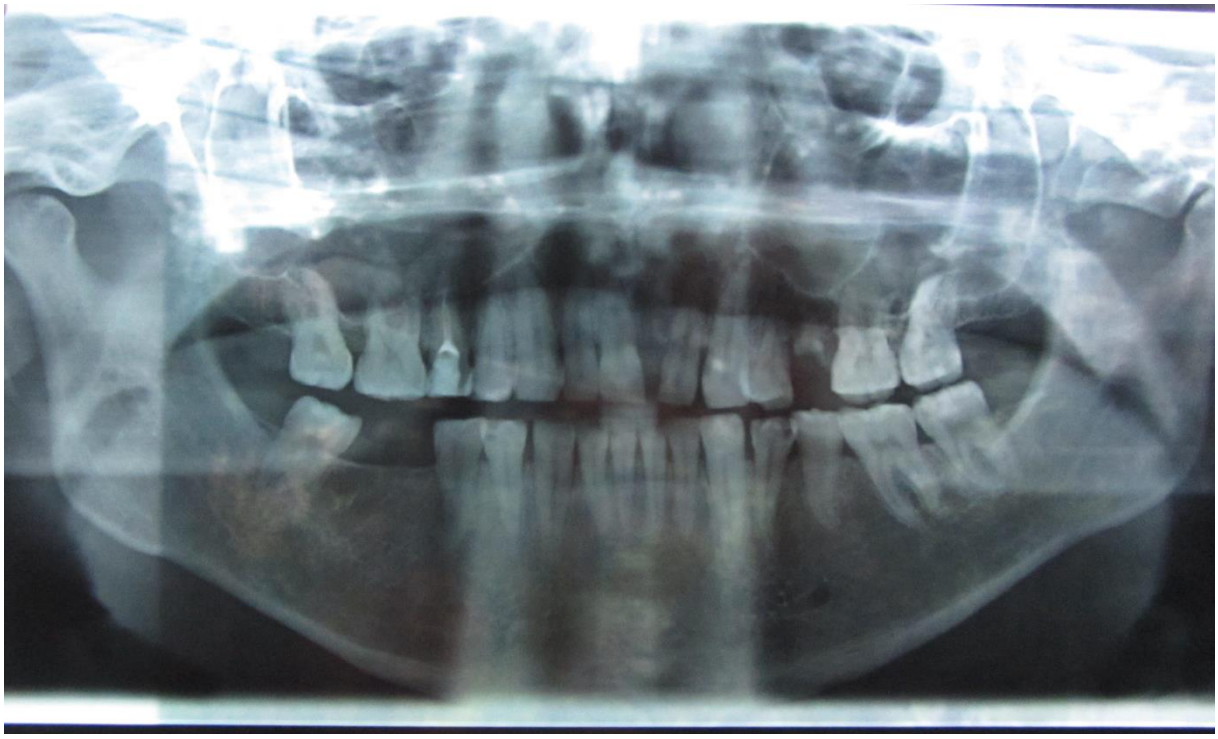
Б. CORONAL T2 FLAIR с двустранна симетрична атрофия на nucl. caudatus и putamen (бели стрелки)

В. AXIAL TSE T2- в областта на nucl. ruber и интрааксиалната част на n. oculomotorius се установява хиперинтензитет (бели стрелки)

Г. FDG PET-CT с изразен двустранен хипометаболизъм в областта на стриатума в сравнение със съответна по възраст и пол здрава контрола (Д)

Пациент №3 (IzII-2)

Мъж на 27 г. с начало на клиничните прояви от 8-годишна възраст, когато се появили неволеви дистонни хиперкинези в областта на долните крайници. От 14-годишна възраст е с дизартрия и дисфагия. Локомоторна атаксия се наблюдава от 18-годишна възраст. При клиничната оценка на 23 г. е налице леко изразен дискоординационен синдром (SARA 6), пирамидни белези с патологичен рефлекс на Babinski. Установявят са дистонни хиперкинези в краката, дизартрия и дисфагия. МРТ е с данни за лека двустранна симетрична атрофия на nucl. caudatus и putamen и хиперинтензни лезии в областта на nucl. ruber и интрааксиалната част на n. oculomotorius. Липсва засягане на бялото мозъчно вещество. Няма данни за когнитивен дефицит, олигодонтия и хипогонадотропен хипогонадизъм (фигура 50).

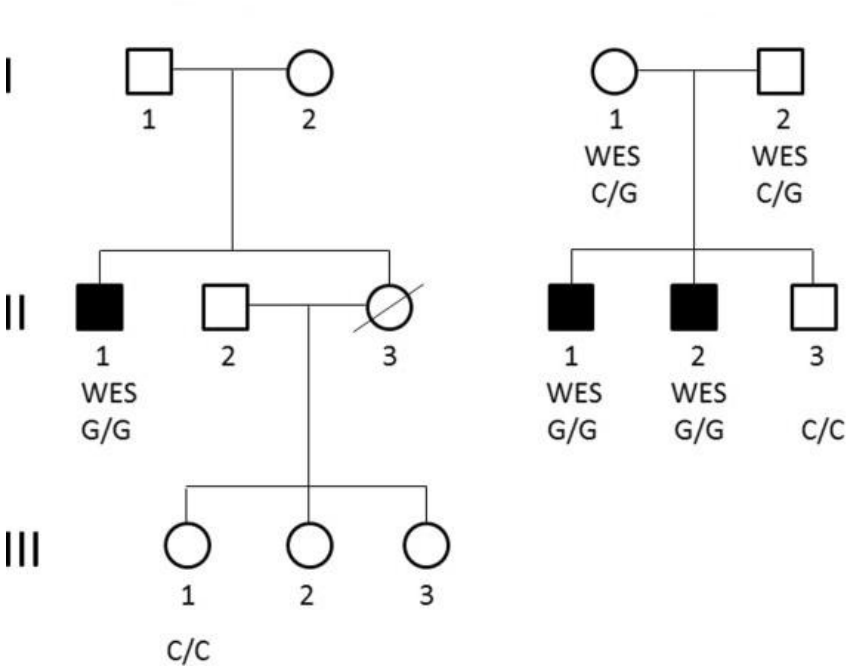


Фигура 50. Ортопантомография при пациент №3, без данни за олигодонтия.

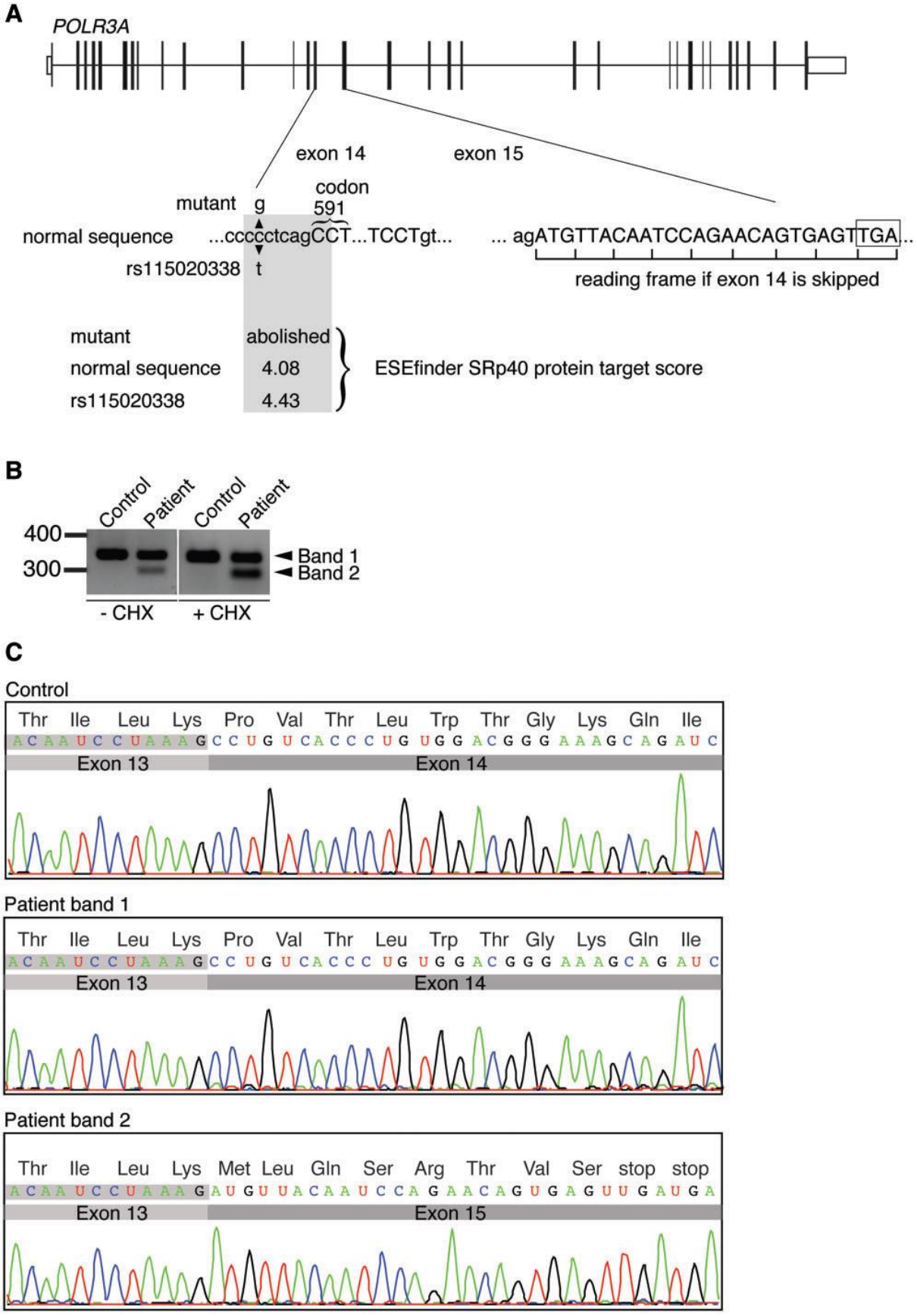
Таблица 32. Невропсихологическа оценка при българските пациенти с мутации в *POLR3A*. Получените резултати са сравнени със съответни по пол, възраст и образователен ценз здрави контроли от ромския етнос.

Пациент №	ShII-1	IzII-1	IzII-2	Контроли N=10 Средни стойности (SD)
IQ (Raven progressive matrices)	95	85	80	
MMSE	28	27	27	27.6 (1.42)
Digit span				
Прав ред	5	4	4	4.5 (0.85)
Обратен ред	4	3	2	3.2 (1.14)
Вербална фруентност				
Семантична “животни”	10	13	12	11.6 (1.71)
Фонемна “М”	5	4	5	5.1 (1.0)
Rey verbal learning test				
Непосредствено припомняне	43/75	36/75	34/75	38.0 (3.89)
Отдалечено припомняне	8/15	7/15	5/15	5.6 (1.26)
Разпознаване	30/30	28/30	26/30	26.8 (2.35)
Tower of London				
Общ брой движения	31	34	41	33.0 (2.7)
Общ брой правилни движения	6	5	5	4.9 (1.8)

От проведения WES при болните (фигура 51) се установява генетичен дефект в хомозиготно състояние NC_000010.10: g.79769439G>C; NM_007055.3: c.1771-6C>G, локализиран в интрон 13 на *POLR3A*- гена. Секвенирането по Sanger доказва наличието и сегрегацията на този вариант. Тази мутация е нова, неописана до този момент (фигура 52).



Фигура 51. Родословия на тримата болни с мутации в *POLR3A*-гена (c.1771-6C>G) Индивидите, при които е проведено WES са означени.



Фигура 52. Мутацията в *POLR3A* води до сплайсинг дефект.

А. Схематично преставяне на прогнозирания функционален ефект на мутацията в *POLR3A* c.1771-6C>G

Б. RT-PCR с праймери в екзони 13 и 15 установяват прескачане на екзон във фибробласти на

В. Секвениране по Sanger потвърждава появата на стоп кодон при новата рамка на четене

The c.1771-6C>G е мутация, локализирана на 6 нуклеотида от връзката интрон 13/ екзон 14 на *POLR3A*- гена (фигура 52). Този генен дефект води до намаление с 37-63% концентрацията на POLR3A транскрипта, което обуславя и парциален дефицит на полимераза III (Pol III), респ. и намалена функция. Намалени са концентрациите на тРНК и нкРНК.

Изследван е панел от ДНК на 703 здрави контроли-роми, 202 от които принадлежат към влашката група, като сред влашките роми са установени 10 хетерозиготни носители на този генен дефект. Честотата на носителство сред роми е оценена на 1.4%, а сред влашките роми- близа 5%, което е аналогично на наблюденията за други АР заболявания в тази популация (Kalaydjieva L и съавт. 2014).

Обсъждане:

Мутациите в гените *POLR3A* и *POLR3B*, кодиращи най-големите субединици на ДНК-зависимата РНК полимераза III, водят до развитието на група АР заболявания, обединен под названието хипомиелинизираща левкодистрофия 7 (Bernard G и съавт. 2011). Фенотипната хетерогенност при тази група заболявания се свързва не само с наличието или липсата на зъбни аномалии и нарушения в хормоналната регулация, но и също по отношение на засягането на бялото мозъчно вещество и малкия мозък (Bernard G и съавт. 2011; Takanashi JI и съавт. 2014).

В нашата група, при която се установява нова мутация c.1771-6C>G в *POLR3A* в хомозиготно състояние, МРТ не открива засягане на бялото мозъчно вещество, изтъняване на corpus callosum, малкомозъчна и стволова атрофия. Наблюдават се нетипични промени, засягащи striatum и nucl. ruber, корелиращи с наличието на екстрапирамидни прояви.

При нашата кохорта са налице някои клинични особености, описани и при хипомиелинизираща левкодистрофия 7, но патогенезата е различна. Дисфагията и дизартрията при HLD7 са вследствие на булбарен синдром (Bernard G и съавт. 2011),

докато при българските пациенти водеща е дистонията на ларингеалните и фарингеалните мускули, като фарингеалните рефлекси са съхранени. Атаксията при HDL7 е резултата от малкомозъчната атрофия и лезии в бялото мозъчно вещество, докато при нашите болни тя най-вероятно се обуславя от засягането на дорзалния mesencephalon (Bernard G и съавт. 2011). Следователно дисфункцията на POLR3 обуславя по-широк клиничен спектър от описвания до този момент.

Функционалните изследвания, проведени с цел да установят ефекта на мутацията върху експресията на Pol III и нейната активност, чрез изолиране на РНК от пациентите, установява намаление на тРНК и нкРНК. По този начин нарушеният РНК метаболизъм води до загягане на различни метаболитни пътища и невродегенерация (Thiffault I и съавт. 2015). Разбира се дали експресията на Pol III в мозъка е в съответствие с тази в периферната кръв налага допълнителни изследвания.

4.2.14. Синдром на Boucher-Neuhäuser

В България са доказани двама болни със синдрома на Boucher-Neuhäuser.

Пациент №1 е жена на 30 г., родена от първа нормално протекла бременност и раждане на термин, с нормално ранно моторно и невропсихично развитие, чийто оплаквания датират от юношеска възраст, когато поради аменорея е диагностициран хипогонадотропен хипогонадизъм и е започнала хормонална терапия. От 19-годишна възраст, когато се появили зрителни нарушения, по-изразени във вечерните часове. Тогава е диагностициран пигментен ретинит. От 21-годишна възраст се появили нестабилност при ходене и залитане в неопределена посока, които много бавно прогресирали във времето. Няма данни за фамилна обремененост.

От неврологичното изследване са налице:

- Панцеребеларен синдром със статична, локомоторна атаксия в неопределена посока. Налице е динамична атаксия с лек интенционен тремор и дисметрия и дисдиадохокинезия по-изразена в леви крайници. Мускулният тонус е намален. При болната се установяват хоризонтален нистагъм (по-изразен при поглед надясно) и сакадирани очни движения.
- Пирамидни белези с положителни патологични рефлекси на Бабински и Чадок двустранно двустранно

- Полиневропатен синдром с липсващи Ахилови и коленни и отслабени стилорадиални рефлекси.

През годините са проведени многократни електроневрографски изследвания (ЕНГ) с данни за лека периферно-стволова увреда на сетивни и двигателни влакна в долни крайници- аксонен тип. МРТ на главен мозък е проведена трикрактно (през 2011 г.; 2017 г.; 2019 г.) и е с данни за малкомозъчна атрофия, като са са налице намален обем на вермиса и двете малкомозъчни хемисфери, разширени интрафолиарни сулкуси и четвърти вентрикул, цистерна магна пермагна (фигура 53).

Невроофталмологичното изследване установява:

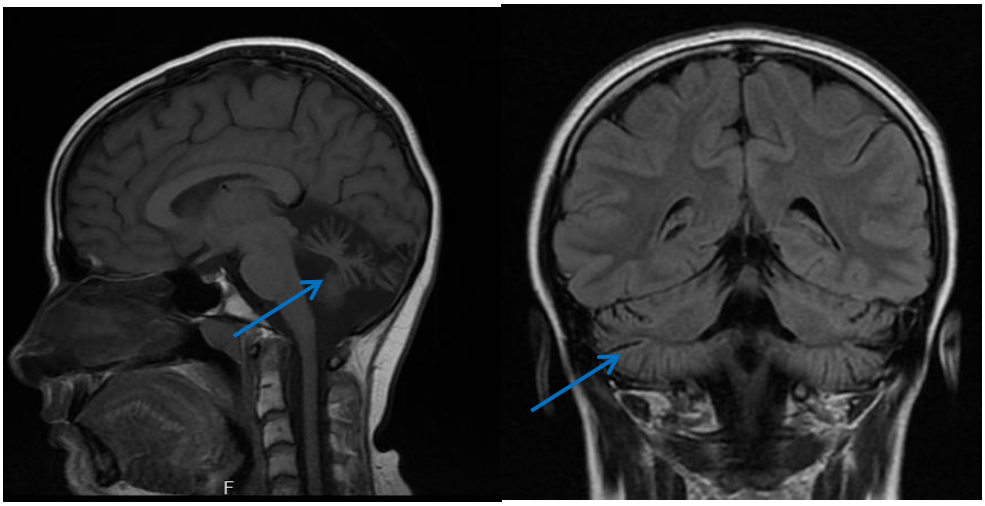
- VOD=0.7-0.8 н.к.; VOS=0.7 н.к.;
- Преден очен сегмент: нехомогенни кортикални помътнявания на лещата.
- Компютърната периметрия е с данни за" tunnel visual field".
- Очни дъна: Папили- витални, с ясни очертания. Съдове- дифузно леко стеснени. Ретини- средна периферия- пръснати пигментни струпвания, атрофия на RPE, прозира хороидея.

В заключение: Ретино-хориоидална дистрофия.

Пациентката е с нормално когнитивно функциониране.

Чрез новогенерационно секвениране (whole exome sequencing, WES) при тази пациентка бяха установени два известни хетерозиготни генетични варианта в PNPLA6 гена: NM_001166114:c.1883A>G / p.Tyr604Cys (rs1282912583) в екзон 14 и NM_001166114:c.3589C>T / p.Arg1173Trp в екзон 28 (rs766389806). И двата варианта засягат еволюционно-консервативни аминокиселини и присъстват с много ниска честота в публичните бази данни като вторият е намерен при пациент със спастична параплегия. Анализът за носителство в семейството показва, че двата варианта се унаследяват от различен родител, а клинично здравият брат на пациентката не носи нито един от двата генетични варианта.

При пациентката е проведена in vitro фертилизация с раждане на нормално и здраво момиче.



Фигура 53. МРТ на главен мозък при пациент №1 със синдром на Boucher-Neuhäuser. 1А Т1, SAG и 1Б. Т2, COR FLAIR. Налице са данни за малкомозъчна атрофия (синя стрелка).

Пациент №2 е жена на 40 г., родена от втора нормално протекла бременност и раждане. На 8-годишна възраст около една година след преживян вирусен менингит започнала да замята левия крак при ходене. Пациентката е с установена аменорея и менструацията е стимулирана хормонално. Диагностицирана с хипогонадотропен хипогонадизъм. От 23 г. започнала да вижда замъглено, походката и равновесието й се нарушили - залитала при ходене, дясната ръка започнала да трепери. Постепенно и говорът се променил, станал насечен. През последните 2 г. не отчита съществена динамика. Съобщава за по-голяма сестра с аналогични оплаквания от нарушено равновесие от 25 г. възраст, която ходи с бастун от 31-годишна възраст, в момента е с паметови нарушения и затруднено преглъщане.

От неврологичния статус са налице:

• Панцеребеларен дикоординационен синдром със статична, локомоторна и динамична атаксия. При пробата на Ромберг е нестабилна при отворени и затворени очи. Налице са дисметрия при носопоказалечната (НПП) и колянно-стъпалната проба (КСП), по-изразени в дясно, дисдиадохокинезия. Установяват се хоризонтално-ротаторен нистагъм, по-изразен при поглед наляво, скандиран говор, интермитентен постурален и интенционен тремор, мускулна хипотония в горни крайници.

• Квадрипирамиден синдром с разширени рефлексогенни зони в долни крайници, поликинетични коленни рефлекси, жив Ахилов рефлекс в ляво, клонусоид на ляво стъпало, кимателен патологичен рефлекс на Бабински в дясно и леко спастично повишен мускулен тонус в долните крайници.

• Полиневропатен синдром с възбудна (парестезии) и отпадна (хипестезия за повърхностна сетивност) сетивна симптоматика по дистален тип в четирите крайника.

От проведените изследвания от ЕНГ се установява лека аксонна полиневропатия със снижени СНАП от nn. surales и СМАП от nn. peronei. МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия и намален размер на хипофизата (фигура 54).

При невроофталмологичното изследване се установява:

• ВОД=0,5 н.к. ВОС=0,5 н.к.

• Преден очен сегмент: в норма.

• Окуломоториката е съхранена, с двустранен погледно-провокиран нистагъм в хоризонтална посока.

• Папилите са с бледорозов колоритет, с ясни очертания, с Е=0,3 ПД. Съдовете са с нормален ход и лумен. Макули –атрофия на RPE, прозира хориоидея, дисперсия на пигмента. В заключение: Ретино-хориоидална дистрофия, с предимно ангажиране на макулна област.

Когнитивното функциониране е в рамките на нормата.

При анализа на данните от WES бяха намерени два хетерозиготни генетични варианта в ген PNPLA6. Единият от тях е нов, неописван досега вариант NM_001166114: c.888_889insACCGTGT / p.Ser272fs в екзон 7, свързан с изместване в рамката на четене. Вторият вариант NM_001166114: c.3004G>A / p.Gly1002Ser в екзон 24 (rs772547801), е известен и води до аминокиселинна замяна в еволюционно-консервативен консенсусен серин-липазен мотив на белтъка. Тези два варианта присъстват и при по-голямата сестра на пациентката, която има същите оплаквания. Клинично здравата майка на двете сестри е носител на варианта c.888_889insACCGTGT / p.Ser272fs, но не носи другият вариант c.3004G>A / p.Gly1002Ser. Предполага се, че вторият вариант е унаследен от бащата, който по думите на майката не е имал оплаквания, свързани с изследваното заболяване, но биологичен материал от него не бе наличен за генетично изследване.



Фигура 54. МРТ на главен мозък при пациент 2 със синдром на Boucher-Neuhäuser. 2А T1, SAG Налице са данни за малкомозъчна атрофия. 2Б. T2, AX. При относителна съхраненост на малкомозъчните тонзили (синя стрелка).

Обсъждане:

Двата представени случая са с класическата фенотипна триада- атаксия, зрителни нарушения, хипогонадотропен хипогонадизъм с вариабилна възраст на изява на отделните симптоми и различна тежест към момента на диагнозата. При нашите болни е налице леко изразена пирамидна симптоматика, но предвид категоричните данни за хориоретинално засягане те спадат към групата на синдрома на Boucher-Neuhäuser (Synofzik M и съавт. 2014). При представените случаи се установяват клинични и електроневрографски данни за леко периферно нервно засягате от аксонен тип, което също се счита за характерна особеност на заболяването (Deik A и съавт. 2014; Hufnagel RB и съавт. 2015; Synofzik M и съавт. 2014). Липсват парези. И при двете болни първичната аменорея, установена в юношеска възраст, води до диагностицирането на хипогонадотропен хипогонадизъм, налагащ хормонално лечение. При пациент 1 клиничните прояви започват сравнително късно - зрителните нарушения през второто десетилетие, а атаксията през третото, което вероятно е свързано с функционалния ефект на установените при нея мутации в *PNPLA6* и е описано, макар и по-рядко (Deik A и съавт. 2014). При двете болни е налице хорио-ретинална дистрофия, изразена с различна тежест.

Генетичните анализи установяват, че причина за заболяването при болните в двете семейства са различни мутации в ген *PNPLA6* (Richards S и съавт. 2015). Синдромът на Boucher-Neuhäuser следва да влиза в съображение при болни с комбинация от атаксия, зрителни нарушения, хипогонадотропен хипогонадизъм.

5. Изводи

1. СЦА1, следвана от СЦА2 са най-честите форми на автозомно-доминантни малкомозъчни атаксии в България. И двете се характеризират с комбинация на дискоординационния синдром с квадрипирамиден и полиневропатен синдром. Антиципация във всяко следващо поколение е типична и при двете форми.
2. Болестта на Friedreich е най-честата форма от групата на АР малкомозъчни атаксии, като освен класическия фенотип с начало преди 25-годишна възраст се установява и късна форма с начало след 30 г., при което липсват клинични прояви извън централната и периферната нервна система.
3. Най-постоянната електроневрографска находка при болестта на Friedreich е липсата на СНАП за n. suralis, както и снижена или липсваща амплитуда на СНАП от n. medianus и n. ulnaris
4. Атаксия-телангиектазия-вариант е заболяване, обусловено от мутации в *ATM*-гена, при което дистонните хиперкинези и треморът с начало в различна възраст са водещи прояви. В България се установява високо носителство на мутация p.V2716A в *ATM* след българо-мохамедани в района на гр. Доспат и Сърница, което обуслява и псевдодоминантен тип на предаване. Фенотипът на българските пациенти не се асоциира с имунен дефицит, повишен риск от неоплазми и инфертилитет.
5. АР форми на атаксия са по-чести сред влашките групи роми, като тук се отнасят DES, ARCA3, POLR3A и са по-редки сред милета, където се установява болестта на Niemann Pick B и SCAR13.
6. Мутациите във *VLDLR*-ген водят до DES. В България е установено инбредно семейство роми, клинично характеризиращо се с изоставане в НПР, умерена до тежка умствена изостаналост, непрогресиращ тежък дискоординационен синдром, нистагъм и пирамидни белези. От МРТ на главния мозък основни особености са намален размер на мозъка, пахигирия и тежка хипоплазия на

малкия мозък и моста. Заболяването е обусловено от нова мутация p.Asp487Tyr във *VLDLR*-ген.

7. ARSACS се установява и сред четирима български пациенти с вариабилно начало от кърмаческа до юношеска възраст, като типичната клинична триада (атаксия, квадрипирамиден синдром и полиневропатия) е налице при трима от болните. При всички болни са налице патогномоничните характеристики на МРТ на главен мозък- линеални хипоинтензни лезии на Т2 в моста, дифузни хиперинтензни лезии в мястото на свързване на моста със средното малкомозъчно краче и атрофия на горната част на малкомозъчния вермис. Задебеляването на RNFL, оценено чрез ОСТ е налично при 75% от български пациенти.
8. ARCA3 е рядка форма на АР атаксия, в България описана на този етап само при роми, клинично характезирираща се с начало с юношеска възраст, атаксия с изразена атрофия на малкия мозък, погледно-провокиран нистагъм в посока надолу и дизартрия. Налице са и пирамидни белези с данни за патологично оживени сухожилни рефлекси. Заболяването е със сравнително бавна прогресия.
9. Клиничните характеристики на SCAR13 могат да се обобщят, като изоставане в НПР, начало в ранната детска възраст с умерена до тежка статична и локомоторна атаксия, дизартрия, лека дисдиадохокинезия и дисметрия, различен по тежест интелектуален дефицит и леки пирамидни белези. Много типични са неврофталмологичните прояви: погледно-провокиран нистагъм, хипометрични сакади, дефицит на абдукцията, страбизъм и птоза. Невроизобразяващите изследвания са с данни за умерена до изразена малкомозъчна атрофия с или без хипоплазия на долната част на vermis без да има корелация между тежестта на атрофията и атаксията. Това заболяване е резултат от мутации в *GRM1* гена, силно експресиран в клетките на Purkinjie.
10. Болестта на Niemann Pick C е с болестност 0.3/100 000 за България, като се обуслява от голямо разнообразия на мутации в NPC1-гена и се характеризира с комбинация от неврологични, психични и висцерални прояви. Ранната диагноза на болестта е важно, поради възможност за патогенетично лечение.
11. Мутациите в *POLR3A* обуславят широк спектър клинични прояви, като към типичните характеристики на хипомиелинизация, хипогонадотропен хипогонадизъм и хиподонтия се включват и екстрапирамидни прояви, свързани със засягането структурата и функцията на striatum и nucl. ruber.

6. Приноси

Научно-теоретични

1. Установена е нова мутация p.Asp487Tyr във *VLDLR*-ген, която води до DES. Основни клинични особености са изоставане в НПР, умерена до тежка умствена изостаналост, непрогресиращ тежък дискоординационен синдром, нистагъм и пирамидни белези. От МРТ на главния мозък е намален размерът на мозъка, установяват се пахигирия и тежка хипоплазия на малкия мозък и моста.
2. Открит е нов ген- *GRM1,* мутациите, в който водят да конгенитална атаксия SCAR13, като за първи път е описан и фенотипа на тази форма.
3. Установена е нова мутация c.1771-6C>G в *POLR3A*- гена, която се асоциира с нов фенотип в рамките на тремор-атаксия с централна хипомиелинизация (Хипомиелинизираща левкодистрофия 7- HLD7), включващ атаксия, естрапирамиден синдром, дизартрия, дисфагия и атрофия на striatum, nucl. ruber. и дорзалния мезенцефалон.

Научно-приложни

4. Анализирано е разпространението на различните форми на церебеларни дегенерации в българската популация- АД и АР.
5. Установени са специфики в заболяемостта сред различните етнически групи, което ще оптимизира алгоритъма за генетичното изясняване на нови случаи с характерни фенотипи.
6. Установена е типична мутация p.V2716A в *ATM*-гена след българо-мохамедани, обусляващата специфичен фенотип (АТ-вариант) с преобладаване на екстрапирамидните прояви, като е оценена честотата на носителство. Това дава възможност за генетично консултиране и проследваща пренатална диагностика в засегнатите семейства с псевдодоминантен тип на унаследяване.
7. Анализиран е ефектът от патогенетичната терапия при болестта на Niemann Pick C по отношение на церебеларното засягане.

7. Литература:

1. Александрова И, Асенова А, Денева Д, Колева М, Славкова Е, Родопска Е, Томов В, Божинова В, Миланов И. Ранни малкомозъчни атаксии – автозомно-рецесивни форми (I част). Българска Неврология. 2021; 1: 22, 8-14
2. Александрова И, Асенова А, Денева Д, Колева М, Славкова Е, Родопска Е, Томов В, Божинова В, Миланов И. Ранни малкомозъчни атаксии – автозомно-рецесивни и автозомно-доминантни форми (II част). Българска Неврология. 2021; 1: 14-20 .
3. Божинова, В. 9.4.3. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология. Миланов Ив., Янчева Ст., ред., София: Медицина и физкултура. 2007: 485-494.
4. Божинова, В. 9.4. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология. П.р. И.Миланов, Медицина и физкултура. София; 2012: 700-718.
5. Божинова В. Церебеларни дегенеративни заболявания. В Неврология, П.р. Миланов, И. СТЕНО. Варна. 2021: 1032-1052.
6. Божинова В. Невролипидози и левкодистрофии. В Неврология, П.р. Миланов, И. СТЕНО. Варна. 2021: 1015-1032.
7. Божинова В, Асенова А, Захаринов М, Александрова И, Топалов Н, Димова П, Миланов И. Остри церебелити в детската възраст- клинична характеристика, диференциална диагноза и лечение. Българска неврология. 2020;21: 92-98.
8. Георгиев Ив, Белопитова Л, Божинова В. Клиничен полиморфизъм на наследствените атаксии в детската възраст. Медицински архив. 1990; 27 (4-5): 10-19.
9. Колева М, Божинова В, Тодоров Т, Александрова И, Тодорова А, Йорданова А. Рядък ген при семейство със SCA 13 – представяне на клиничен случай. Българска неврология. 2016; 17 (2): 150-154.
10. Колева М, Божинова В, Савов А. Случай на Атаксия-телеангиектазия у 5-годишно момиче с не-Ходжкинов лимфом. Педиатрия 2017, 57, 1, 54-57.
11. Никоевски Н. Проблеми на церебеларните дегенеративни заболявания у възрастните- нозология, класификация, клиника и обуславящите я (опорни) изследвания. Докторска дисертация. София; 1998.

12. Тодорова Д, Божинова В, Томов В. Случай на атаксия-телеангиектазия у момче с детска церебрална парализа, симптоматична фокална епилепсия и умствена изостаналост. Педиатрия. 2007; 47 (4): 33-35.
13. Чамова Т, Гергелчева В, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М, Сарафов Ст, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Чернинкова С, Кръстев Ст, Митев В, Переновска П, Търнев И Клиничен спектър на болестта на NiemannPickC. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2014;4:12-18.
14. Чамова Т, Търнев И. Клинични особености и диагноза на автозомно рецесивните малкомозъчни атаксии. Българска неврология. 2017;3:180-187.
15. Чамова Т, Търнев И. Клинична и генетична вариабилност при атаксия-телеангиектазия (синдром на Louis Bar).Българсканеврология. 2019; 1:17-21.
16. Чамова Т, Иванова Н, Бичев С, Чернинкова С, Златарева Д, Михова К, Митев В, Кънева Р, Йорданова А, Търнев И. Синдром на Boucher-Neuhäuser при български пациенти с мутации в PNPLA6 гена. Promedic. Неврология, психиатрия, ревматология. 2021:45-48.
17. Abele M, Bu¨rk K, Andres. Autosomal dominat cerebellar ataxia type 1. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA1, SCA2, and SCA3. Brain.1997; 120: 2141–2148.
18. Adachi N, Kobayashi T, Takahashi H, Kawasaki T, Shirai Y, Ueyama T, Matsuda T, Seki T, Sakai N, Saito N. Enzymological analysis of mutant protein kinase Cgamma causing spinocerebellar ataxia type 14 and dysfunction in Ca2 1 homeostasis. J Biol Chem 2008;283:19854-19863.
19. Adamaszek M, D'agata F, Ferrucci R, Habas C, Keulen S, Kirkby KS, Leggio M, Mariën P, Molinari M, Moulton E, Orsi L, Van Overwalle F, Papadelis C, Priori A, Sacchetti B, Schutter D J, Styliadis C, Verhoeven J. Consensus paper: cerebellum and emotion. Cerebellum 2017; 16:552–576.
20. Aicardi J: Heredodegenerative disorders, in Aicardi J (ed): Disease of the Nervous System in Childhood. London, Mac Keith Press, 1992, 518-588.
21. Ali BR, Silhavy JL, Gleeson MJ, Gleeson JG, Al-Gazali L. A missense founder mutation in VLDLR is associated with Dysequilibrium Syndrome without quadrupedal locomotion. BMC Med Genet. 2012; 14;13:80. doi: 10.1186/1471-2350-13-80.
22. Alper G, Narayanan V. Friedreich's ataxia. Pediatr Neurol. 2003;28(5):335-41. doi: 10.1016/s0887-8994(03)00004-3.

23. Alves S, Cormier-Dequaire F, Marinello M, Marais T, Muriel MP, Beaumatin F, Charbonnier-Beaupel F, Tahiri K, Seilhean D, El Hachimi K, Ruberg M, Stevanin G, Barkats M, den Dunnen W, Priault M, Brice A, Durr A, Corvol JC, Sittler A. The autophagy/lysosome pathway is impaired in SCA7 patients and SCA7 knock-in mice. Acta Neuropathol.2014; 128(5):705–722
24. Amouri R, Moreira MC, Zouari M, El Euch G, Barhoumi C, Kefi M, Belal S, Koenig M, Hentati F: Aprataxin gene mutations in Tunisian families. Neurology 2004, 63:928-929.
25. Andrew SE, Goldberg YP, Hayden MR. Rethinking genotype and phenotype correlations in polyglutamine expansion disorders. Hum Mol Genet. 1997;6:2005–10.
26. Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G, Ginglinger E, Boulay C, Courtois S, Drouot N, Fritsch M, Delaunoy 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;11:1e12.
27. Antenora A, Rinaldi C, Roca A, Pane C, Lieto M, Saccà F, Peluso S, De Michele G, Filla A. The Multiple Faces of Spinocerebellar Ataxia type 2. Ann Clin Transl Neurol. 2017;4(9):687-695. doi: 10.1002/acn3.437.
28. Anttonen AK. Marinesco-Sjögren Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
29. Ashizawa T, Conneally PM. Repeats may not be everything in anticipation. Neurology.1999; 53: 1164–1165.
30. Ashizawa T. Spinocerebellar ataxia type 10. Handb Clin Neurol. 2012;103:507-19. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00032-2.
31. Atkins J, Luthjens LH, Hom ML, Glynn P. Monomers of the catalytic domain of human neuropathy target esterase are active in the presence of phospholipid. Biochem J. 2002; 361 (Pt 1): 119–23.
32. Avramova BE, Hristova T, Yordanova M, Vlahova I, Muchinova A, Bojinova V, Konstantinov D. Cerebellar Degeneration as a Rare Paraneoplastic Syndrome in a Child With Hodgkin Lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2016;38(6):470-2

33. Bagaria J, Bagyinszky E, An SSA. Genetics of Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) and Role of Sacsin in Neurodegeneration. Int J Mol Sci. 2022 4;23(1):552. doi: 10.3390/ijms23010552.
34. Baghbanian SM, Mahdavi Amiri MR, Majidi H. Cerebrotendinous xanthomatosis revisited. Pract Neurol. 2021;21(3):243-245. doi: 10.1136/practneurol-2020-002895
35. Baets J, Deconinck T, Smets K, Van den Bergh P, Dahan K, Schmedding E, Santens P, Milic Rasic V, Van Damme P, Robberecht W, De Meirleir L, Michielsens B, Del-Favero J, Jordanova A, De Jonghe P. Mutations in SACS cause atypical and late-onset forms of ARSACS. Neurology. 2010; 75: 1181- 1188, 2010.
36. Balreira A, Boczonadi V, Barca E, Pyle A, Bansagi B, Appleton M, Graham C, Hargreaves IP, Rasic VM, Lochmüller H, Griffin H, Taylor RW, Naini A, Chinnery PF, Hirano M, Quinzii CM, Horvath R. ANO10 mutations cause ataxia and coenzyme Q10 deficiency. J Neurol. 2014;261(11):2192-8. doi: 10.1007/s00415-014-7476-7.
37. Bakalkin G, Watanabe H, Jezierska J, Depoorter C, Verschuuren Bemelmans C, Bazov I, Artemenko KA, Yakovleva T, Dooijes D, Van de Warrenburg BPC, Zubarev RA, Kremer B, Knapp PE, Hauser KF, Wijmenga C, Nyberg F, Sinke RJ, Verbeek DS. Prodynorphin mutations cause the neurodegenerativedisorder spinocerebellar ataxia type 23. Am J Hum Genet. 2010; 87:593–603.
38. Bang OY, Lee PH, Kim SY, Kim HJ, Huh K. Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7: MRI-based volumetric analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2004; 75: 1452–1456.
39. Barkovich A. J. Developmental disorders of the midbrain and hindbrain. Front. Neuroanat. 2012; 6:7.
40. Bassuk AG, Chen YZ, Batish SD, Nagan N, Opal P, Chance PF, Bennett CL: In cis autosomal dominant mutation of Senataxin associated with tremor/ ataxia syndrome. Neurogenetics. 2007, 8:45-49
41. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. Handb Clin Neurol. 2013;113:1799–810.
42. Bauer P, Balding DJ, Klünemann HH, Linden DE, Ory DS, Pineda M, Priller J, Sedel F, Muller A, Chadha-Boreham H, Welford RW, Strasser DS, Patterson MC.. Genetic screening for Niemann-Pick disease type C in adults with neurological and psychiatric symptoms: findings from the ZOOM study. Hum Mol Genet 2013;22:4349–4356.

43. Beaudin M, Matilla-Dueñas A, Soong BW, Pedroso JL, Barsottini OG, Mitoma H, Tsuji S, Schmahmann JD, Manto M, Rouleau GA, Klein C, Dupre N. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. Cerebellum. 2019;18(6):1098-1125. doi: 10.1007/s12311-019-01052-2.

44. Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, Dupré N. Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. Cerebellum Ataxias; 2017.4:3, doi: 10.1186/s40673-017-0061-y. eCollection 2017.

45. Becker AE, Vargas W, Pearson TS. Ataxia with Vitamin E Deficiency May Present with Cervical Dystonia. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016;6:374.

46. Bekiesinska-Figatowska M, Mierzewska H, Kuczynska-Zardzewialy A, Szczepanik E, Obersztyn E. Hypomyelination, hypogonadotropic hypogonadism, hypodontia - first polish patient. Brain Dev. 2010;32(7):574–8

47. Di Bella D, Lazzaro F, Brusco A, Plumari M, Battaglia G, Pastore A, Finardi A, Cagnoli C, Tempia F, Frontali M, Veneziano L, Sacco T, Boda E, Brussino A, Bonn F, Castellotti B, Baratta S, Mariotti C, Gellera C, Fracasso V, Magri S, Langer T, Plevani P, Di Donato S, Muzi-Falconi M, Taroni F. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28. Nature Genet.2010; 42:313–321

48. Bellebaum C, Daum I. Cerebellar involvement in executive control. Cerebellum. 2007; 6(3):184–192. doi:10.1080/14734220 601169707 (771178752 [pii]).

49. Benton CS, de Silva R, Rutledge SL, Bohlega S, Ashizawa T, Zoghbi H Y. Molecular and clinical studies in SCA-7 define a broad clinical spectrum and the infantile phenotype. Neurology.1998; 51: 1081–1086.

50. Benussi A, Alberici A, Premi E, Bertasi V, Cotelli MS, Turla M, Dardis A, Zampieri S, Marchina E, Paghera B, Gallivanone F, Castiglioni I, Padovani A, Borroni B: Phenotypic heterogeneity of Niemann-Pick disease type C in monozygotic twins. J Neurol 2015; 262: 642–647.

51. Bergeron D, Lapointe C, Bissonnette C, Tremblay G, Motard J, Roucou X. An out-of-frame overlapping reading frame in the ataxin-1 coding sequence encodes a novel ataxin-1 interacting protein. J. Biol. Chem. 2013; 288: 21824-21835, 2013.

52. Bernard G, Vanderver A: POLR3-related Leukodystrophy. In: GeneReviews((R)). Edn. Edited by Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A. Seattle (WA); 1993.

53. Bernard G, Chouery E, Putorti ML, Te´ treault M, Takanohashi A, Carosso G, Cle´ment I, Boespflug-Tanguy O, Rodriguez D, Delague V. Mutations of POLR3A encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy. Am. J. Hum. Genet. 2011; 89: 415–423.

54. Bernard G, Thiffault I, Te´ treault M, Putorti ML, Bouchard I, Sylvain M, Melanc¸on S, Laframboise R, Langevin P, Bouchard JP. Tremor-ataxia with central hypomyelination (TACH) leukodystrophy maps to chromosome 10q22.3-10q23.31. Neurogenetics.2010; 11: 457–464.

55. Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, Grigsby J, Bourgeois JA, Finucane B, Jacquemont S, Brunberg JA, Zhang L, Lin J, Tassone F, Hagerman PJ, Hagerman RJ, Leehey MA. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. Mov Disord. 2007;22:2018–30.

56. Bhidayasiri R, Perlman S, Pulst SM, Geschwind DH. Late-Onset Friedreich Ataxia. Phenotypic Analysis, Magnetic Resonance Imaging Findings, and Review of the Literature. Arch Neurol. 2005;62:1865-1869

57. Bird TD. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Hereditary Ataxia overview. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.

58. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia telangiectasia: a review of a 101 cases. In: Walsh G, editor. Little club clinics in developmental medicine No. 8. London: Heinemann Books, 1963. p 110–118.

59. Boder E. Ataxia-telangiectasia: an overview. Kroc Found Ser. 1985;19:1–63.

60. Boenzi S, Deodato F, Taurisano R, , Martinelli D, Verrigni D, Carrozzo R, Bertini E, Pastore A, Dionisi-Vici C, Johnson DW. A new simple and rapid LC-ESI-MS/MS method for quantification of plasma oxysterols as dimethylaminobutyrate esters: its successful use for the diagnosis of Niemann-Pick type C disease. Clin Chim Acta 2014;437:93–100.

61. Bogacz J, Chouza C, Romero S, Bogacz A, Correa H, Barbeau A. Visual evoked potentials and brain stem auditory potentials in Friedreich's ataxia--a longitudinal study. Can J Neurol Sci. 1984;11(4 Suppl):565-9.

62. Boycott KM, Bonnemann C, Herz J, Neuert S, Beaulieu C, Scott JN, Venkatasubramanian A, Parboosingh JS: Mutations in VLDLR as a cause for

autosomal recessive cerebellar ataxia with mental retardation (dysequilibrium syndrome). J Child Neurol. 2009; 24:1310–1315.

63. Buhmann C, Bussopulos A, Oechsner M. Dopaminergic response in Parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease. Mov Disord. 2003; 18(2):219–21.
64. Butteriss D, Chinnery P, Birchall D. Radiological characterization of spinocerebellar ataxia type 6. Br J Radiol. 2005;78:694–6.
65. Bologna M, Berardelli A. The cerebellum and dystonia. Handb Clin Neurol 2018; 155:259–272.
66. Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard RW. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. Can J Neurol.1978; Sci 5: 61-69.
67. Bouchard JP, Richter A, Mathieu J, Brunet D, Hudson TJ, Morgan K, Melançon SB, Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix–Saguenay. Neuromuscul. Disord. 1998, 8, 474–479.
68. Boucher BJ, Gibberd FB. Familial ataxia, hypogonadism and retinal degeneration. Acta Neurol Scand. 1969; 45:507–510.
69. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Bliek J, de Meulemeester TM, Mannens MM, Aerts JM, The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency, J. Biol. Chem. 1998;273:25680–25685.
70. Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard RW. Electromyography and nerve conduction studies in Friedreich's ataxia and autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). Can J Neurol Sci. 1979;6(2):185-9.
71. Bouchard JP, Richter A, Melançon SB, Mathieu J, Michaud J. Autosomal recessive spastic Ataxia (Charlevoix-Saguenay), in: T. Klockgether (Ed.), Handbook of Ataxia Disorders, CRC Press, New York. 2000; 311–324.
72. Bouhlal Y, Amouri R, El Euch-Fayeche G, Hentati F. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix–Saguenay: An overview. Park. Relat. Disord. 2011, 17, 418–422.
73. Bowie E, Norris R, Anderson KV, Goetz SC. Spinocerebellar ataxia type 11-associated alleles of Ttbk2 dominantly interfere with ciliogenesis and cilium stability. PloS Genet. 2018; 14(12):e100784414.
74. Boycott KM, Bonnemann C, Herz J, Neuert S, Beaulieu C, Scott JN. Mutations in VLDLR as a cause for autosomal recessive cerebellar ataxia with mental retardation (dysequilibrium syndrome). J. Child Neurol. 2009; 24:1310–1315.

75. Branda SS, Cavadini P, Adamec J. Yeast and human frataxin are processed to mature form in two sequential steps by the mitochondrial processing peptidase. J Biol Chem 1999;274: 22763-22769.

76. De Braekeleer M, Giasson F, Mathieu J, Roy M, Bouchard JP, Morgan K. Genetic epidemiology of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay in northeastern Quebec. Genet. Epidemiol. 1993, 10, 17–25.

77. De Michele G, Filla A, Cavalcanti F, Di Maio L, Pianese L, Castaldo I, Calabrese O, Monticelli A, Varrone S, Campanella G. Late onset Friedreich's disease: Clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:977-9

78. Briand MM, Rodrigue X, Lessard I, Mathieu J, Brais B, Côté I, Gagnon C. Expanding the clinical description of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. 2019; J Neurol Sci 400:39-41. doi: 10.1016/j.jns.2019.03.008

79. Brkanac Z, Fernandez M, Matsushita M, Lipe H, Wolff J, Bird T, Raskind WH. Autosomal dominant sensory/motor neuropathy with ataxia (SMNA): linkage to chromosome 7q22-q32. Am J Med Genet.2002; 114:450–457.

80. Bürk K, Globas C, Bosch S, Gräber S, Abele M, Brice A, Dichgans J, Daum I, Klockgether T. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. Brain. 1999;122: 769–77.

81. Bürk K. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. Cerebellum Ataxias. 2017;4:4. doi: 10.1186/s40673-017-0062-x. eCollection 2017.

82. Bürk K, Globas C, Bosch S, Klockgether T, Zühlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. J Neurol.2003; 250: 207–211.

83. Bürk K, Abele M, Fetter M, Dichgans J, Skalej M, Laccone F, Didierjean O, Brice A, Klockgether T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. Brain.1996; 119: 1497–1505.

84. Burton BK, Ellis AG, Orr B, Chatlani S, Yoon K, Shoaff JR, Gallo D. Estimating the prevalence of Niemann-Pick disease type C (NPC) in the United States. Mol Genet Metab. 2021;134(1-2):182-187. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.06.011.

85. Cabet S, Putoux A, Carneiro M, Labalme A, Sanlaville D, Guibaud L, Lesca G. A novel truncating variant p.(Arg297*) in the GRM1 gene causing autosomal-recessive cerebellar ataxia with juvenile-onset. Eur. J. Med. Genet. 2019; 62: 103726.

86. Cadieux-Dion M, Turcotte-Gauthier M, Noreau A, Martin C, Meloche C, Gravel M, Drouin CA, Rouleau GA, Nguyen DK, Cossette P. Expanding the clinical phenotype

associated with ELOVL4 mutation: study of a large French- Canadian family with autosomal dominant spinocerebellar ataxia and erythrokeratodermia. JAMA Neurol.2014; 71:470–475.

87. Cagnoli C, Mariotti C, Taroni F, Seri M, Brussino A, Michielotto C, Grisoli M, Di Bella D, Migone N, Gellera C, Di Donato S, Brusco A. SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-q11.2. Brain.2006; 129:235– 242.
88. Cagnoli C, Stevanin G, Brussino A, Barberis M, Mancini C, Margolis RL, Holmes SE, Nobili M, Forlani S, Padovan S, Pappi P, Zaros C, Leber I, Ribai P, Pugliese L, Assalto C, Brice A, Migone N, Dürr A, Brusco A. Missense mutations in the AFG3L2 proteolytic domain account for ~1.5% of European autosomal dominant cerebellar ataxias. Hum Mutat. 2010; 31:1117–1124
89. Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G, Bostan AC, Strick PL, Doya K, Helmich RC, Dirkx M, Houk J, Jörntell H, Lago-Rodriguez A, Galea JM, Miall RC, Popa T, Kishore A, Verschure PFMJ, Zucca R, Herreros I. Consensus paper: towards a systems-level view of cerebellar function: the interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex. Cerebellum 2017; 16:203–229.
90. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Cañizares J, Koutnikova J, Bidichandani SI, Gellera S, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Cocozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science. 1996;271(5254):1423-7. doi: 10.1126/science.271.5254.1423
91. Cancel G, Dürr A, Didierjean O, Imbert G, Bürk K, Lezin A, Belal S, Benomar A, Abada-Bendib M, Vial C, Guimarães J, Chneiweiss H, Stevanin G, Yvert G, Abbas N, Saudou F, Lebre AS, Yahyaoui M, Hentati F, Vernant JC, Klockgether T, Mandel JL, Agid Y, Brice A. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. Hum Mol Genet. 1997;6(5):709–15.
92. Cancel G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Chneiweiss H, Neri C, Duyckaerts C, Penet C, Cann HM, Agid Y, Brice A. Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease locus. Am J Hum Genet. 1995; 57:809–816.

93. de Castilhos RM, Furtado GV, Gheno TC, Schaeffer P, Russo A, Barsottini O, Pedroso JL, Salarini DZ, Vargas FR, de Lima MA, Godeiro C, Santana-da-Silva LC, Toralles MB, Santos S, Van der Linden H Jr, Wanderley HY, de Medeiros PF, Pereira ET, Ribeiro E, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Rede Neurogenetica. Spinocerebellar ataxias in Brazil–frequencies and modulating effects of related genes. Cerebellum. 2014;13(1):17–28.

94. Chai Y, Shao J, Miller VM, Williams A, Paulson HL. Live-cell imaging reveals divergent intracellular dynamics of polyglutamine disease proteins and supports a sequestration model of pathogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(14):9310–5.

95. Chamard L, Sylvestre G, Koenig M, Magnin E. Executive and Attentional Disorders, Epilepsy and Porencephalic Cyst in Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia Type 3 Due to ANO10 Mutation. Eur Neurol. 2016;75(3-4):186-90. doi: 10.1159/000445109.

96. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. Nature 1988;334:248-250.

97. Chamova T, Florez L, Guergueltcheva V, Raycheva M, Kaneva R, Lochmüller H, Kalaydjieva L, Tournev I: ANO10 c.1150_1151del is a founder mutation causing autosomal recessive cerebellar ataxia in Roma/Gypsies. J Neurol 2012;259:906–911.

98. Chelban V, Wiethoff S, Fabian-Jessing BK, Haridy NA, Khan A, Efthymiou S, Becker EBE, O'Connor E, Hersheson J, Newland K, Hojland AT, Gregersen PA, Lindquist SG, Petersen MB, Nielsen JE, Nielsen M, Wood NW, Giunti P, Houlden H. Genotype-phenotype correlations, dystonia and disease progression in spinocerebellar ataxia type 14. Mov Disord. 2018;33(7):1119-1129. doi: 10.1002/mds.27334.

99. Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, Dierick I, Abel A, Kennerson ML, Rabin BA, et al: DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). Am J Hum Genet; 2004, 74:1128-1135.

100. Chen D-H, Brkanac Z, Verlinde CLMJ, Tan X-J, Bylenok L, Nochlin D, Matsushita M, Lipe H, Wolff J, Fernandez M, Cimino PJ, Bird TD, Raskind WH. Missense mutations in the regulatory domain of PKC-gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. Am J Hum Genet.2003; 72:839–849. 0002–9297/2003/7204–0007.

101. Choudry TN, Hilton-Jones D, Lennox G, Houlden H. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: an evolving axonal neuropathy. Pract Neurol. 2018;18(1):52-56. doi: 10.1136/practneurol-2017-001711.

102. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. Br Med Bull. 2017;124(1):19-30. doi: 10.1093/bmb/ldx034. PMID: 29053830

103. Coarelli C, Brice A, Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. 2018 Nov 12;7:F1000 Faculty Rev-1781. doi: 10.12688/f1000research.15788.1. eCollection 2018.

104. Cohen RL, Margolis RL. Spinocerebellar ataxia type 12: clues to pathogenesis. Curr Opin Neurol. 2016;29(6):735-742. doi: 10.1097/WCO.0000000000000385.

105. Cornelius N, Wardman JH, Hargreaves IP, Neergheen V, Bie AS, Tumer Z, Nielsen JE, Nielsen TT. Evidence of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) patient fibroblasts: effect of coenzyme Q10 supplementation on these parameters. 2017; Mitochondrion 34:103–114

106. Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL, Koenig M. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. Proc Natl Acad Sci U S A.1997; 94(14):7452-7. doi: 10.1073/pnas.94.14.7452.

107. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, Barbot C, Guimarães J, Alonso I, Silveira I, Sequeiros J, Neves J M, Serrano P, Silva MC. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. JAMA Neurol. 2013; 70: 746–755.

108. Crawford TO. Ataxia telangiectasia. Semin Pediatr Neurol. 1998;5(4):287–94.

109. Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, Rosquist KJ, Lederman HM. Survival probability in ataxia telangiectasia. Arch Dis Child. 2006;91(7):610–1.

110. Criscuolo C, Chessa L, Di Giandomenico S, Mancini P, Sacca F, Grieco GS, Piane M, Barbieri F, De Michele G, Banfi S, Pierelli F, Rizzuto N, Santorelli FM, Gallosti L, Filla A, Casali C. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: a clinical, pathologic, and genetic study. Neurology 2006;66:1207e10.

111. Cruz-Martínez A, Palau F. Central motor conduction time by magnetic stimulation of the cortex and peripheral nerve conduction follow-up studies in Friedreich's ataxia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997;105(6):458-61.

112. Date H, Onodera O, Tanaka H, Iwabuchi K, Uekawa K, Igarashi S, Koike R, Hiroi T, Yuasa T, Awaya Y, Sakai T, Takahashi T, Nagatomo H, Sekijima Y, Kawachi I, Takiyama Y, Nishizawa M, Fukuhara N, Saito K, Sugano S, Tsuji S. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. Nat Genet. 2001;29(2):184-8.

113. Davarniya B, Hu H, Kahrizi K, Musante L, Fattahi Z, Hosseini M, Maqsoud F, Farajollahi R, Wienker TF, Ropers HH. The role of a novel TRMT1 gene mutation and rare GRM1 gene defect in intellectual disability in two Azeri families. PLoS ONE. 2015; 10: e0129631

114. David G, Durr A, Stevanin G, Cancel G, Abbas N, Benomar A, Belal S, Lebre A S, Abada-Bendib M, Grid D, Holmberg M, Yahyaoui M, Hentati F, Chkili T, Agid Y, Brice Y. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). Hum Mol Genet.1998; 7: 165–170.

115. Day JW, Schut LJ, Moseley ML, Durand A C, Ranum L P. Spinocerebellar ataxia type 8: clinical features in a large family. Neurology. 2000; 55: 649–657.

116. Deik A, Johannes B, Rucker JC, Sánchez E, Brodie SE, Deegan E, Landy K, Kajiwara Y, Scelsa S, Saunders-Pullman R, Paisán-Ruiz C. Compound heterozygous PNPLA6 mutations cause Boucher–Neuhäuser syndrome with late-onset ataxia. J Neurol. 2014; 261(12): 2411–2423. doi: 10.1007/s00415-014-7516-3.

117. Delatycki MB, Bidichandani SI. Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. Neurobiol Dis. 2019;132:104606. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104606

118. Demuth I, Dutrannoy V, Marques W, Neitzel H, Schindler D, Dimova PS, Chrzanowska H, Bojinova V, Gregorek H, Graul-Neumann LM, von Moers A, Schulze I, Nicke M, Bora E, Cankaya T, Oláh E, Kiss C, Bessenyei B, Szakszon K, Gruber-Sedlmayr U, Kroisel PM, Sodia S, Goecke TO, Dörk T, Digweed M, Sperling K, de Sá J, Lourenco CM, Varon R. New mutations in the ATM gene and clinical data of 25 AT patients. Neurogenetics. 2011; 12:273–282. DOI 10.1007/s10048-011-0299-0

119. DeNaro BB, Dhrami-Gavazi E, Rubaltelli DM, Freund KB, Lee W, Yannuzzi LA, Tsang SH, Kang JJ. Chorioretinal changes in a genetically confirmed case of Boucher-Neuhauser syndrome. Retin Cases Brief Rep. 2018.

120. Depondt C, Donatello S, Rai M, Wang FC, Manto M, Simonis N. MME mutation in dominant spinocerebellar ataxia with neuropathy (SCA43). Neurol Genet.2016; 2(5):e94.

121. Derheimer FA, Kastan MB. Multiple roles of ATM in monitoring and maintaining DNA integrity. FEBS Lett. 2010;584(17):3675–81.

122. Desserre J, Devos D, Sautiere BG, Debruyne P, Santorelli FM, Vuillaume I, Defoort-Dhellemmes S. Thickening of peripapillar retinal fibers for the diagnosis of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix- Saguenay. Cerebellum. 2011; 10(4):758–62. https://doi.org/10. 1007/s12311-011-0286-x.

123. Dong Y, Wu JJ, Wu ZY. Identification of 46 CAG repeats within PPP2R2B as probably the shortest pathogenic allele for SCA12. Parkinsonism Relat Disord. 2015; 21:398–401

124. Donida B, Raabe M, Tauffner B, de Farias MA, Machado AZ, Timm F, Kessler RG, Hammerschmidt TG, Reinhardt LS, Brito VB, Portugal RV, Bernardi A, Frozza R, Moura DJ, Giugliani R, Poletto F, Vargas CR. Nanoparticles containing β-cyclodextrin potentially useful for the treatment of Niemann-Pick C. J Inherit Metab Dis. 2020 Jan 13. doi: 10.1002/jimd.12210.

125. Dork T, Bendix-Waltes R, Wegner RD, Stumm M. Slow progression of ataxia-telangiectasia with double missense and in frame splice mutations. American Journal of Medical Genetics. 2004; Part A, 126A(3), 272–277. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20601

126. Dotti MT, Rufa A, Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis: heterogeneity of clinical phenotype with evidence of previously undescribed ophthalmological findings. J. Inherit. Metab. Dis. 2001; 24: 696-706.

127. Downs AM, Roman KM, Campbell SA, Pisani A, Hess EJ, Bonsi P. The neurobiological basis for novel experimental therapeutics in dystonia. Neurobiol Dis. 2019;130:104526. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104526.

128. Duit S, Mayer K, Blake SM, Schneider WJ, Nimpf J. Differential functions of ApoER2 and very low density lipoprotein receptor in Reelin signaling depend on differential sorting of the receptors. J. Biol. Chem. 2010; 285:4896–4908.

129. Dupré N, Bouchard JP, Gros-Louis F, Rouleau GA. Mutations in SYNE-1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. Med Sci (Paris). 2007;23(3):261-2. doi: 10.1051/medsci/2007233261.

130. Dürr A: Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. Lancet Neurol. 2010; 9(9): 885–94.

131. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. N Engl J Med. 1996;335(16):1169–75.
132. Dürr A, Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, Abbas N, Didierjean O, Chneiweiss H, Benomar A, Lyon-Caen O, Julien J, Serdaru M, Penet C, Agid Y, Brice A. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular and neuropathological features. Ann Neurol. 1996; 39:490–499.
133. Duyckaerts C, Durr A, Cancel G, Brice A. Nuclear inclusions in spinocerebellar ataxia type 1. Acta Neuropathol (Berl).1999; 97: 201–207.
134. El Euch-Fayache G, Bouhlal Y, Amouri R, Feki M, Hentati F. Molecular, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisian patient with ataxia with vitamin E deficiency. Brain. 2014;137:402–10.
135. Elden AC, Kim HJ, Hart MP, Chen-Plotkin AS, Johnson BS, Fang X, Armakola M, Geser F, Greene R, Lu MM, Padmanabhan A, Clay-Falcone D, McCluskey L, Elman L, Juhr D, Gruber PJ, Rüb U, Auburger G, Trojanowski JQ, Lee VM, Van Deerlin, VM, Bonini NM, Gitler A.D. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. Nature. 2010; 466, 1069e1075.
136. Engert JC, Bérubé P, Mercier J, Doré C, Lepage P, Ge B, Bouchard J P, Mathieu J, Melançon SB, Schalling M, Lander E S, Morgan K, Hudson T J, Richter A. ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Québec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. Nat Genet. 2000; 24: 120-125.
137. Erichsen AK, Koht T, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CME. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. Brain 2009;132:1577–1588.
138. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. Acta Neuropathol 1999;97:306–310.
139. Ferlinz K, Hurwitz R, Weiler M, Suzuki K, Sandhoff K, Vanier M. Molecular analysis of the acid sphingomyelinase deficiency in a family with an intermediate form of Niemann-Pick disease. Am J Hum Genet 1995; 56: 1343–9
140. Fiévet A, Bellanger D, Rieunier G. Functional classification of ATM variants in ataxiatelangiectasia patients. Human Mutation. 2019;1–18.
141. Filla A, Mariotti C, Caruso G, Coppola G, Cocozza S, Castaldo I, Calabrese O, Salvatore E, De Michele G, Riggio M C, Pareyson D, Gellera C, Di Donato S. Relative frequencies of CAG expansions in spinocerebellar ataxia and

dentatorubropallidoluysian atrophy in 116 Italian families. Eur Neurol.2000; 44: 31–36.

142. Fogel BL, Perlman S: Novel mutations in the senataxin DNA/RNA helicase domain in ataxia with oculomotor apraxia 2. Neurology 2006; 67:2083-2084.
143. Fogel BL, Hanson SM, Becker EB. Do mutations in the murine ataxia gene TRPC3 cause cerebellar ataxia in humans? Mov Disord.2015; 30:284–286.
144. Friedman JH. Presumed rapid eye movement behavior disorder in Machado-Joseph disease (spinocerebellar ataxia type 3). Mov Disord.2002; 17(6):1350–3.
145. Friedman JH, Fernandez HH, Sudarsky LR. REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease (SCA-3). Mov Disord. 2003; 18(12):1520–2.
146. Fujigasaki H, De Martin JJ, Deyn PP, Camuzat A, Deffond D, Stevanin G, Van Dermaut B, Broeckhoven C, Durr A, Brice A. CAG repeat expansion in the TATA box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia. Brain. 2001; 124:1939–1947
147. Fujioka S, Sundal C, Wszolek ZK. Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:14
148. Galea CA, Huq A, Lockhart PJ, Tai G, Corben LA, Yiu EM, Gurrin LC, Lynch DR, Gelbard S, Durr A, Pousset F, Parkinson M, Labrum R, Giunti P, Perlman SL, Delatycki MB, Evans-Galea MV. Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome in friedreich ataxia. Ann Neurol. 2016;79(3):485-95. doi: 10.1002/ana.24595.
149. Ganetzky RD, Stendel C, McCormick EM, Zolkipli-Cunningham Z, Goldstein AC, Klopstock T, Falk MJ. MT-ATP6 mitochondrial disease variants: phenotypic and biochemical features analysis in 218 published cases and cohort of 14 new cases. Hum Mutat.2019; 40:499–515.
150. García A, Criscuolo C, de Michele G, Berciano J. Neurophysiological study in a Spanish family with recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. Muscle Nerve. 2008;37:107–10.
151. Gascon GG, Abdo N, Sigut D, Hemidan A, Hannan MA: Ataxia-oculomotor apraxia syndrome. J Child Neurol 1995, 10:118-122.
152. Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, De Jonghe P, Lossos A, Lynch T, Mariotti C, Schöls L, Spinazzola A, Szolnoki Z,

Tabrizi SJ, Tallaksen CM, Zeviani M, Burgunder JM, Harbo HF; EFNS. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. Eur J Neurol. 2010;17(2):179-88.

153. Gazulla J, Benavente I, Vela AC, Marin MA, Pablo LE, Tessa A, Barrena MR, Santorelli FM, Nesti C, Modrego P, Tintoré M, Berciano J. New findings in the ataxia of Charlevoix-Saguenay. J Neurol.2012; 259:869–878.
154. Genis D, Matilla T, Volpini V, Rosell J, Dávalos A, Ferrer I, Molins A, Estivill X. Clinical, neuropathologic, and genetic studies of a large spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) kindred: (CAG)n expansion and early premonitory signs and symptoms. Neurology.1995; 45: 24–30.
155. Giese AK, Mascher H, Grittner U, Eichler S, Kramp G, Lukas J, te Vruchte D, Al Eisa N, Cortina-Borja M, Porter FD, Platt FM, Rolfs A. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. Orphanet J Rare Dis 2015;10:78.
156. Globas C, Bosch S, Zuhlke Ch, Daum I, Dichgans J, Burk K. The cerebellum and cognition. Intellectual function in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). J Neurol. 2003;250:1482–7.
157. Goetz SC, Liem KF, Anderson KV. The spinocerebellar ataxia-associated gene Tau tubulin kinase 2 controls the initiation of ciliogenesis. Cell. 2012; 151:847–858.
158. Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, Perlman SL, Dobyns WB, Truwit CL, Zee DS, Clark HB, Anderson JH. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. Ann Neurol. 1997;42:933–50.
159. Gouw LG, Digre KB, Harris CP, Haines J H, Ptacek L J. Autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration: clinical, neuropathologic and genetic analysis of a large kindred. Neurology.1994; 44: 1441–1447.
160. Guergueltcheva V, Azmanov D, Angelicheva D,Smith K, Chamova T, Florez L, Bynevelt M, Nguyen T, Cherninkova S, Bojinova V, Kaprelyan A, Angelova L, Morar B, Chandler D, Kaneva R, Bahlo M, Tournev I, Kalaydjieva L. Autosomal-Recessive Congenital Cerebellar Ataxia Is Caused by Mutations in MetabotropicGlutamate Receptor 1, The American Journal of Human Genetics 2012; 91(3):553- 4.http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.07.019;

161. Di Gregorio E, Borroni B, Giorgio E, Lacerenza D, Ferrero M, Lo Buono N. ELOVL5 mutations cause spinocerebellar ataxia 38. Am J Hum Gene.2014; 95:209–217.
162. Dimova P, Bojinova V, Milanov I. Transient mutism and pathologic laugher in the course if cerebellitis. Pediatric Neurology. 2009; 41:49-52.
163. Gwinn-Hardy K, Singleton A, O'Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, Hussey J, Critchley P, Hardy J, Farrer M. Spinocerebellar Ataxia Type 3 Phenotypically Resembling Parkinson Disease in a Black Family. Arch Neurology. 2001; 58:296–299.
164. Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(9):1221–4
165. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroofe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognise a novel neuronal transglutaminase. Ann Neurol. 2008;64:332–43.
166. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Mäki M, Kaukinen K, Grünewald RA, Bandmann O, Woodroofe N, Haddock G, Aeschlimann DP. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. Neurology. 2013;80:1740–5.
167. Harding A. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Brain 1981;104:589-620.
168. Hawrylycz M, Lein E, Guillozet-Bongaarts A. Shen EH, Ng L, Miller JA, van de Lagemaat LN, Smith KA, Ebbert A, Riley ZK, Abajian C, Beckmann CF, Bernard A, Bertagnolli D, Boe AF, Cartagena PM, Chakravarty MM, Chapin M, Chong J, Dalley RA, Jones RA. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. Nature.2012; 489:391–399.
169. Hernandez-Castillo CR, Diaz R, Rezende TJR, Adanyeguh I, Harding IH, Mochel F, Fernandez-Ruiz J. Cervical Spinal Cord Degeneration in Spinocerebellar Ataxia Type 7. AJNR Am J Neuroradiol. 2021;42(9):1735-1739. doi: 10.3174/ajnr.A7202.
170. Herrema H, Mikkelsen T, Robin A, LeWitt P, Sidiropoulos C. SCA 17 phenotype with intermediate triplet repeat number. J Neurol Sci.2014; 345:269–270
171. Heyer E. Genetic consequences of differential demographic behaviour in the Saguenay region, Québec. Am. J. Phys. Anthr. 1995, 98, 1–11.

172. Hoche F, Seidel K, Theis M, Vlaho S, Schubert R, Zielen S, Kieslich M. Neurodegeneration in ataxia telangiectasia: what is new? What is evident? Neuropediatrics. 2012;43(3):119–29.
173. Holmes SE, Hearn EO, Ross CA, Margolis RL. SCA12: an unusual mutation leads to an unusual spinocerebellar ataxia. Brain Res Bull. 2001; 56:397– 403.
174. Horinouchi K, Erlich S, Perl DP, Ferlinz K, Bisgaier CL, Sandhoff K, Desnick R J, Stewart C L, Schuchman E H . Acid sphingomyelinase deficient mice: a model of types A and B Niemann-Pick disease. Nat Genet 1995; 10: 288–93.
175. Horvers M, Anttonen AK, Lehesjoki AE, Morava E, Wortmann S, Vermeer S, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. Marinesco-Sjögren syndrome due to SIL1 mutations with a comment on the clinical phenotype. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(2):199-203. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.09.007.
176. Huang JY, Peng SF, Yang CC, Yen KY, Tzen KY, Yen RF: Neuroimaging findings in a brain with Niemann-Pick type C disease. J Formos Med Assoc 2011; 110: 537–542.
177. Hufnagel RB, Arno G, Hein ND, Hersheson J, Prasad M, Anderson Y, Krueger LA, Gregory LC, Stoetzel C, Jaworek TJ, Hull S, Li A, Plagnol V, Willen C, Morgan TM, Prows CA, Hegde RS, Riazuddin S, Grabowski GA, Richardson RJ, Dieterich K, Huang T, Revesz T, Martinez-Barbera JP, Sisk RA, Jefferies C, Houlden H, Dattani MT, Fink JK, Dollfus H, Moore AT, Ahmed ZM. Neuropathy target esterase impairments cause Oliver-McFarlane and Laurence-Moon syndromes. J Med Genet. 2015; 52(2):85–94. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102856.
178. Huynh DP, Del Bigio MR, Ho DH, Pulst SM. Expression of ataxin-2 in brains from normal individuals and patients with Alzheimer's disease and spinocerebellar ataxia 2. Ann Neurol 1999;45:232–241.
179. Huynh DP, Yang HT, Vakharia H, Nguyen D, Pulst SM. Expansion of the polyQ repeat in ataxin-2 alters its Golgi localization, disrupts the Golgi complex and causes cell death. Hum Mol Genet 2003;12:1485–1496.
180. Ichikawa Y, Goto J, Hattori M, Toyoda A, Ishii K, Jeong SY, Hashida H, Masuda N, Ogata K, Kasai F, Hirai M, Maciel P, Rouleau GA, Sakaki Y, Kanazawa I. The genomic structure and expression of MJD, the Machado-Joseph disease gene. J Hum Genet. 2001; 46:413–22.

181. Ikeda Y, Ranum LP, Day JW. Clinical and genetic features of spinocerebellar ataxia type 8. Handb Clin Neurol. 2012;103:493-505. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00031-0.

182. Inagaki A, Iida A, Matsubara M, Inagaki H. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxia type 2: a study of symptomatic and asymptomatic individuals. Eur J Neurol.2005; 12: 725–728.

183. Infante J, Combarros O, Volpini V, Corral J, Llorca J, Berciano J. Autosomal dominant cerebellar ataxias in Spain: molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. Acta Neurol Scand 2005;111: 391–399.

184. Itaya S, Kobayashi Z, Ozaki K, Sato N, Numasawa Y, Ishikawa K, Yokota T, Matsuda H, Shintani S. Spinocerebellar Ataxia Type 31 with Blepharospasm. Intern Med. 2018;57(11):1651-1654. doi: 10.2169/internalmedicine.0068-17

185. Izumi Y, Maruyama H, Hiroyuki Morino OM, Okada T, Ito H, Sasaki I, Tanaka H, Komure O, Udaka F, Nakamura S, Kawakami H. SCA8 repeat expansion: large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients, including those with SCA6. Am J Hum Genet.2003; 72: 704–709.

186. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, Greco C, Des Portes V, Jardini T, Levine R, Berry-Kravis E, Brown WT, Schaeffer S, Kissel J, Tassone F, Hagerman PJ. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. Am J Hum Genet. 2003;72:869–78

187. Jardim LB, Silveira I, Pereira M L, Ferro A, Alonso I, Moreira M, Mendonça P, Ferreirinha F, Sequeiros J, Giugliani R. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil: 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease-causing mutations. J Neurol 2001;248:870–876.

188. Jiang X, Sidhu R, Mydock-McGrane L, Hsu FF, Covey DF, Scherrer DE, Earley B, Gale SE, Farhat NY, Porter FD, Dietzen DJ, Orsini JJ, Berry-Kravis E, Zhang X, Reunert J, Marquardt T, Runz H, Giugliani R, Schaffer JE, Ory DS.πAuthor information. Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann-Pick disease type C. Sci Transl Med 2016;8:337ra363.

189. Jiang H, Zhu, H-P, Gomez CM. SCA32: an autosomal dominant cerebellar ataxia with azoospermia maps to chromosome 7q32-q33. (Abstract) Mov Disord.2010; 25: S192.

190. Jodice C, Mantuano E, Veneziano L, Trettel F, Sabbadini G, Calandriello L, Francia A, Spadaro M, Pierelli F, Salvi F, Ophoff RA, Frants RR, Frontali M. Episodic ataxia

type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene on chromosome 19p. Hum Mol Genet. 1997;6:1973–8.

191. Johansson J, Forsgren L, Sandgren O, Brice A, Holmgren G, Holmberg M. Expanded CAG repeats in Swedish spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: effect of CAG repeat length on the clinical manifestation. Hum Mol Genet. 1998;7:171–6.
192. Johnson JO, Stevanin G, van de Leemput J, Hernandez DG, Arepalli S, Forlani S, Zonozi R, Gibbs JR, Brice A, Durr A, Singleton AB. A 7.5-Mb duplication at chromosome 11q21-11q22.3 is associated with a novel spastic ataxia syndrome. Mov Disord.2015; 30:262–266.
193. Kalaydjieva L, Morar B, Chaix R, Tang H. A newly discovered founder population: the Roma/Gypsies. Bioessays.2014; 27:1084–1094.
194. Kass RS. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. 2005; J Clin Invest. 115(8):1986–1989
195. Kass GE, Orrenius S. Calcium signaling and cytotoxicity. Environ Health Perspect. 1999; 107(Suppl 1):25–35.
196. Kasumu A, Bezprozvanny I. Deranged calcium signaling in Purkinje cells and pathogenesis in spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) and other ataxias. Cerebellum. 2012; 11(3):630–639.
197. Kancheva D, Atkinson D, De Rijk P, Zimon M, Chamova T, Mitev V, Yaramis A, Maria Fabrizi G, Topaloglu H, Tournev I, Parman Y, Parma Y, Battaloglu E, Estrada-Cuzcano A, Jordanova A. Novel mutations in genes causing hereditary spastic paraplegia and Charcot-Marie-Tooth neuropathy identified by an optimized protocol for homozygosity mapping based on whole-exome sequencing. Genet Med. 2016;18(6):600-7.
198. Kaplan J: Friedreich's ataxia is a mitochondrial disorder. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:10948-10949.
199. Kasumu A, Bezprozvanny I. Deranged Calcium Signaling in Purkinje Cells and Pathogenesis in Spinocerebellar Ataxia 2 (SCA2) and Other Ataxias. The Cerebellum. 2010; 10.1007/s12311-010-0182-9.
200. Kato K. Sequence of a novel carbonic anhydrase-related polypeptide and its exclusive presence in Purkinje cells. FEBS Lett. 1990; 271: 137-140.
201. Keimling M, Volcic M, Csernok A, Wieland B, Dork T, Wiesmuller L. Functional characterization connects individual patient mutations in ataxia telangiectasia mutated (ATM) with dysfunction of specific DNA double-strand break-repair signaling

pathways. FASEB Journal.2011; 25(11): 3849–3860. https://doi.org/10.1096/fj.11-185546

202. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, Sherlock S, Lake BD, Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease, J. Pediatr. 1993;123: 242–247.
203. Klockgether T, Lu¨dtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopes-Cendes I, Brice A, Inzelberg R, Zilber N, Dichgans J. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. Brain.1998; 121: 589–600.
204. Klostermann W, Zu¨hlke C, Heide W, Kömpf D, Wessel K. Slow saccades and other eye movement disorders in spinocerebellar atrophy type 1. J Neurol.1997; 244: 105–111.
205. Kmoch S, Majewski J, Ramamurthy V, Cao S, Fahiminiya S, Ren H, MacDonald I M, Lopez I, Sun V, Keser V, Khan A, Stránecký V, Hartmannová H, Přistoupilová A, Hodaňová K, Piherová L, Kuchař L, Baxová A, Chen R, Barsottini O G P, Pyle A, Griffin H, Splitt M, Sallum 10, Tolmie J L, Sampson J R, Chinnery P, E Banin E, Sharon D, Dutta S, Grebler R, Helfrich-Foerster C, Pedroso J L, Kretzschmar D, Cayouette M, Koenekoop R K. Mutations in PNPLA6 are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness. Nat Commun. 2015; 6:5614. https://doi.org/10.1038/ncomms6614.
206. Knight MA, Gardner RJ, Bahlo M, Matsuura T, Dixon JA, Forrest SM, Storey E. Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. Brain. 2004; 127:1172–1181. https:// doi. org/ 10. 1093/ brain/ awh139
207. Knight MA, Hernandez D, Diede SJ, Dauwerse HG, Rafferty I, van de Leemput J, Forrest SM, McKinlay Gardner RJ, Storey E, van Ommen GJB, Tapscott SJ, Fischbeck KH, Singleton AB. A duplication at chromosome 11q12.2-11q12.3 is associated with spinocerebellar ataxia type Hum Mol Genet.2008; 17:3847–3853.
208. Koenig M: Rare forms of autosomal recessive neurodegenerative ataxia. Semin Pediatr Neurol 2003, 10:183-192
209. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. J Neurol Sci. 2011;303(1–2):1–12.

210. Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, Bjork ST, Levi S, Santambrogio P, Parsons PJ, Kruger PC, Yang KX, Feustel PJ, Mazurkiewicz JE. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. PLoS One. 2015;10(3):e0116396.

211. Koutnikova H, Campuzano V, Foury F. Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function for frataxin. Nat Genet 1997;16:345-351.

212. Kubis N, Durr A, Gugenheim, Chneiweiss M H, Mazzetti P, Brice A, Bouche P. Polyneuropathy in autosomal dominant cerebellar ataxias: phenotypegenotype correlation. Muscle Nerve.1999; 22: 712–717.

213. Kuchay RAH, Mir YR, Zeng X, Hassan A, Musarrat J, Parwez I, Kernstock C, Traschütz A, Synofzik M. ARSACS as a Worldwide Disease: Novel SACS Mutations Identified in a Consanguineous Family from the Remote Tribal Jammu and Kashmir Region in India. Cerebellum. 2019; doi: 10.1007/s12311-019-01028-2.

214. Kwast O, Ignatowicz R. Progressive peripheral neuron degeneration in ataxia-telangiectasia: an electrophysiological study in children. Dev Med Child Neurol. 1990;32(9):800–7.

215. Laberge AM, Michaud J, Richter A, Lemyre E, Lambert M, Brais B, Mitchell G. Population history and its impact on medical genetics in Quebec. Clin. Genet. 2005, 68, 287–301.

216. Labrecque M, Touma L, Bhérer C, Duquette A, Tétreault M. Estimated prevalence of Niemann–Pick type C disease in Quebec. Scientifc Reports. 2021; 11:22621. https://doi.org/10.1038/s41598-021-01966-0

217. Laforce R Jr, Buteau JP, Bouchard JP, Rouleau GA, Bouchard, RW, Dupre N. Cognitive impairment in ARCA-1, a newly discovered pure cerebellar ataxia syndrome. Cerebellum.2010; 9(3): 443–453. doi:10.1007/s12311-010-0184-7.

218. Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T, Tardieu M, Said G, Habert MO, Demarquay G, Tannier C, Beis JM, Brice A, Koenig M, Dürr A. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. Brain 2003;126:2761-2772.

219. Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Péchoux S, Guimarães J, Benomar A, Chamayou C, Goizet C, Moreira MC, Klur S, Yahyaoui M, Agid Y, Koenig M, Stevanin G, Brice A, Dürr A. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. Brain. 2004;127:759–67.

220. Lee Y-C, Durr A, Majczenko K, Huang Y-H, Liu Y-C, Lien C-C. Mutations in KCND3 cause spinocerebellar ataxia type 22. Ann Neurol.2002; 72:859–869.

221. Lee YC, Tsai PC, Guo YC, Hsiao CT, Liu GT, Liao YC, Soong BW. Spinocerebellar ataxia type 36 in the Han Chinese. Neurol Genet. 2016; 12;2(3):e68. doi: 10.1212/NXG.0000000000000068.

222. Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO. Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. Ann Neurol. 1999;46(3):287–95.

223. Li M, Pang SY, Song Y, Kung MHW, Ho S-L, Sham P-C. Whole exome sequencing identifies a novel mutation in the transglutaminase 6 gene for spinocerebellar ataxia in a Chinese family. Clin Genet.2013; 83:269–273.

224. Lilja A, Hamalainen P, Kaitaranta E, Rinne R. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 8. J Neurol Sci.2005; 237: 31–38.

225. Lin DD, Barker PB, Lederman HM, Crawford TO. Cerebral abnormalities in adults with ataxia-telangiectasia. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35(1):119–23.

226. Lin IS, Wu RM, Lee-Chen GJ, Shan DE, Gwinn-Hardy K. The SCA17 phenotype can include features of MSA-C, PSP and cognitive impairment. Parkinsonism Relat Disord.2007; 13:246–249

227. Ling H, Unnwongse K, Bhidayasiri R. Complex movement disorders in a sporadic Boucher–Neuhauser syndrome: phenotypic manifestations beyond the triad. Mov Disord. 2009; 24:2304–2306.10.1002/mds.22831.

228. Loy CT, Sweeney MG, Davis MB, Wills AJ, Sawle GV, Lees AJ, Tabrizi SJ. Spinocerebellar ataxia type 17: extension of phenotype with putaminal rim hyperintensity on magnetic resonance imaging. Mov Disord.2005; 20:1521–1523.

229. Liu K, Jian Y, Sun X, Yang C, Gao Z, Zhang Z, Liu X, Li Y, Xu J, Jing Y, Mitani S, He S, Yang C. Negative regulation of phosphatidylinositol 3-phosphate levels in early-to-late endosome conversion. J. Cell Biol. 212: 181-198, 2016. Note: Erratum: J. Cell Biol.2016; 212: 739.

230. Mademan I, Harmuth F, Giordano I, Timmann D, Magri S, Deconinck T, Claaßen J, Jokisch D, Genc G, Di Bella D, Romito S, Schüle R, Züchner S, Taroni F, Klockgether T, Schöls L, De Jonghe P, Bauer P, Consortium E, Baets J, Synofzik M. Multisystemic SYNE1 ataxia: Confirming the high frequency and extending the mutational and phenotypic spectrum. Brain 2016;139:e46.

231. Magariello A, Muglia M, Patitucci A, Ungaro C, Mazzei R, Gabriele AL, Sprovieri T, Citrigno L, Conforti FL, Liguori M, Gambardella A, Bono F, Piccoli T, Patti F,

Zappia M, Mancuso M, Iemolo F, Quattrone A. Mutation analysis of the SPG4 gene in Italian patients with pure and complicated forms of spastic paraplegia. J Neurol Sci 2010;288:96–100.

232. Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. Curr Opin Neurol. 2020;33(1):150-160. doi: 10.1097/WCO.0000000000000774.
233. Mariani LL, Rivaud-Péchoux S, Charles P, Ewenczyk C, Meneret A, Monga BB, Fleury MC, Hainque E, Maisonobe E, Degos B, Echaniz-Laguna A, Renaud M, Wirth T, Grabli D, Brice A, Vidailhet D, Stoppa-Lyonnet D, Dubois-d'Enghien C, Le Ber I, Koenig M, Roze E, Tranchant C, Durr A, Gaymard B, Anheim M. Comparing ataxias with oculomotor apraxia: a multimodal study of AOA1, AOA2 and AT focusing on video-oculography and alpha-fetoprotein. Sci Rep. 2017; 10;7(1):15284. doi: 10.1038/s41598-017-15127-9.
234. Marignier R, Chenevier F, Rogemond V, Sillevis Smitt P, Renoux C, Cavillon G, Androdias G, Vukusic S, Graus F, Honnorat J, Confavreux C. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoantibody-associated cerebellitis: a primary autoimmune disease? Arch. Neurol. 2010; 67: 627–630.
235. Mariotti C, Gellera C, Rimoldi M, Mineri R, Uziel G, Zorzi G, Pareyson D, Piccolo G, Gambi D, Piacentini S, Squitieri F, Capra R, Castellotti B, Di Donato S. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in TTPA gene in Italian families. Neurol Sci. 2004;25:130–7.
236. Martin JB: Molecular basis of the neurodegenerative disorders. N Engl J Med 1999;340:1970-1980.
237. Martin JJ. Spinocerebellar ataxia type 7. Handb Clin Neurol. 2012;103:475-91. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00030-9.
238. Martin MH, Bouchard JP, Sylvain M. St-Onge O, Truchon S. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: a report of MR imaging in 5 patients. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:1606 – 08.
239. Maruff P, Tyler P, Burt T, Currie B, Burns C, Currie J. Cognitive deficits in Machado- Joseph disease. Ann Neurol. 1996; 40:421–427. [
240. Maruyama H, Morino H, Miyamoto R, Murakami N, Hamano T, Kawakami H. Exome sequencing reveals a novel ANO10 mutation in a Japanese patient with autosomal recessive spinocerebellar ataxia. Clin Genet. 2014 ;85(3):296-7. doi: 10.1111/cge.12140.

241. Maschke M, Oehlert G, Xie TD, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, Ptacek LJ, Gomez CM. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8 predicts genetically defined subtypes. Mov Disord.2005; 20: 1405–1412.
Matilla-Duenas A, Sanchez I, Corral-Juan M, Davalos A, Alvarez R, Latorre P Cellular and molecular pathways triggering neurodegeneration in the spinocerebellar ataxias. Cerebellum. 2010; 9(2):148–166.

242. Matsumura R, Takayanagi T, Fujimoto Y, Murata K, Mano Y, Horikawa H, Chuma T. The relationship between trinucleotide repeat length and phenotypic variation in Machado-Joseph disease. J Neurol Sci. 1996; 139:52–57.

243. Mattsson N, Månsson JE, Blomqvist M, Campbell E. Niemann-Pick type C disease. Rare but possible diagnosis in adult neurology and psychiatry. Lakartidningen. 2013 7-21;110(19-20):956-7.

244. Mazzacuva F, Mills P, Mills K, Camuzeaux S, Gissen P, Nicoli ER, Wassif C, Te Vruchte D, Porter FD, Maekawa M, Mano N, Iida T, Platt F, Clayton PT. Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann-Pick C disease. FEBS Lett 2016;590:1651–1662.

245. McGovern MM, Aron A, Brodie SE, Desnick RJ, Wasserstein MP. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. Neurology. 2006;66:228–32.

246. Mengel E, Klunemann HH, Lourenco CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, Kolb SA: Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 166.

247. Mewasingh LD, Kadhim H, Christofe C, Christiaens FJ, Dan B. Nonsurgical cerebellar mutism (anarthria) in two children. Pediatric Neurology. 2003, 28, 59-63;

248. Michalik A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Spinocerebellar ataxia type 7 associated with pigmentary retinal dystrophy. Eur J Hum Genet.2004; 12: 2–15.

249. Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. Science. 1994; 266(5184):458–461.

250. Mignarri A, G.N. Gallus, M.T. Dotti, A. Federico, A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis, J. Inherit. Metab. Dis. 2014; 37: 421–429, http://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9674-3.

251. Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, Cherninkova S, Raicheva M, Bouwer S, Tincheva R, Khuyomdziev D, Bertranpetit J, Chandler D, Angelicheva D, Kremensky I, Seeman P, Tournev I, Kalaydjieva L. Highly variable neural involvement in

sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. Brain. 2007;130(Pt 4):1050-61. doi: 10.1093/brain/awm026.

252. Mišković ND, Domingo A, Dobričić V, Max C, Braenne I, Petrović I, Grütz K, Pawlack H, Tournev I, Kalaydjieva L, Svetel M, Lohmann K, Kostić VS, Westenberger A. Seemingly dominant inheritance of a recessive ANO10 mutation in romani families with cerebellar ataxia. Mov Disord. 2016;31(12):1929-1931. doi: 10.1002/mds.26816
253. Miura S, Shibata H, Furuya H, Ohyagi Y, Osoegawa M, Miyoshi Y. The contactin 4 gene locus at 3p26 is a candidate gene of SCA16. Neurology. 2006; 67:1236–1241.
254. Mondelli M, Decchi B, Parlanti S, Scarpini C, Rossi A. Nerve conduction study, electromyography and somatosensory evoked potentials in non-Friedreich early onset cerebellar ataxia. A comparative study with Friedreich's ataxia and late onset cerebellar ataxia. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1992;32(4-5):207-14.
255. Monte TL, Reckziegel EL, Augustin MC, Locks-Coelho LD, Santos ASP, Furtado GV, de Mattos EP, Pedroso JL, Barsottini OP, Vargas FR, Saraiva-Pereira ML, Camey SA, Leotti VB Jardim LB. The progression rate of spinocerebellar ataxia type 2 changes with stage of disease. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13: 20. Published online 2018 Jan 25. doi: 10.1186/s13023-017-0725-y.
256. Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Uchida E, Gibson T, Mendonca P, Costa M, Barros J, Yanagisawa T, M Watanabe, Y Ikeda, M Aoki, T Nagata, P Coutinho, J Sequeiros, M Koenig. The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. Nat Genet. 2001; 29:189-193.
257. Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Le Ber I, Moniz JC, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schols L, Pandolfo M, Schulz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, Shoji M, Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Zahem A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimarães J, Mendonça P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Dürr A, Warter JM, Koenig M. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. Nat Genet 2004, 36:225-227.
258. Morino H, Matsuda Y, Muguruma K, Miyamoto R, Ohsawa R, Ohtake T Otobe R, Watanabe M, Maruyama H, HashimotoK, Kawakami H. A mutation in the low voltage-gated calcium channel CACNA1G alters the physiological properties of the channel, causing spinocerebellar ataxia. Mol Brain. 2015; 8:89.

259. Müller U. Spinocerebellar ataxias (SCAs) caused by common mutations Neurogenetics. 2021; 22:235–250 https://doi.org/10.1007/s10048-021-00662-5.

260. Müller KI, Bekkelund SI. Epilepsy in a patient with ataxia caused by vitamin E deficiency. BMJ Case Rep. 2011; 3; bcr0120113728. doi: 10.1136/bcr.01.2011.3728.

261. Mundwiler A, Shakkottai VG. Autosomal-dominant cerebellar ataxias. Handb Clin Neurol. 2018;147:173-185. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00012-9.

262. Mushegian AR, Bassett DE Jr, Boguski MS, Bork P, Koonin EV. Positionally cloned human disease genes: patterns of evolutionary conservation and functional motifs. Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94(11):5831–5836.

263. Nadaf SN, Chakor RT, Kothari KV, Mannan AU. Synaptic Nuclear Envelope Protein 1 (SYNE 1) Ataxia with Amyotrophic Lateral Sclerosis-like Presentation: A Novel Synaptic Nuclear Envelope Protein 1 (SYNE 1) Gene Deletion Mutation from India. Ann Indian Acad Neurol. 2020 23(4):539-541. doi: 10.4103/aian.AIAN_448_18.

264. Naito H, Oyanagi S. Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy. Neurology.1982; 32: 798–807.

265. Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda SI. Natural History of Spinocerebellar Ataxia Type 31: a 4-Year Prospective Study. Cerebellum. 2017;16(2):518-524. doi: 10.1007/s12311-016-0833-6.

266. Nibbeling EAR, Duarri A, Verschuuren-Bemelmans CC, Fokkens MR, Karjalainen JM, Smeets CJLM, de Boer-Bergsma JJ, van der Vries G, Dooijes D, Bampi GB, van Diemen C, Brunt E, Ippel E, Kremer B, Vlak M, Adir N, Wijmenga C, van de Warrenburg BPC, Franke L, Sinke RJ, Verbeek DS. Exome sequencing and network analysis identifies shared mechanisms underlying spinocerebellar ataxia. Brain. 2017; 140(11):2860–2878.

267. Nolin SL, Glicksman A, Tortora N, Allen E, Macpherson J, Mila M, Vianna-Morgante AM, Sherman SL, Dobkin C, Latham GJ, Hadd AG. Expansions and contractions of the FMR1 CGG repeat in 5,508 transmissions of normal, intermediate, and premutation alleles. Am J Med Genet A. 2019;179:1148–56.

268. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009; 98: 152–165.

269. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management, Orphanet J. Rare Dis.2014; 9: 179, http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0179-4.

270. Nieto A, Correia R, de Nóbrega E, Hess S, Barroso J. Cognition in Friedreich ataxia. Cerebellum 2012;11:834–44.

271. Niewiadomska-Cimicka A, Trottier Y. Molecular Targets and Therapeutic Strategies in Spinocerebellar Ataxia Type 7. Neurotherapeutics. 2019;16:1074–1096.

272. Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, Lahad A, Sarouk I, Modan-Moses D. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. Pediatr Res. 2016;79(6):889–94.

273. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxiatelangiectasia. J Pediatr. 2004;144(4):505–11.

274. Obayashi M, Stevanin G, Synofzik M, Monin ML, Duyckaerts C, Sato N, Streichenberger N, Vighetto A, Desestret V, Tesson C, Wichmann HE, Illig T, Huttenlocher T, Kita Y, Izumi Y, Mizusawa H, Schöls L, Klopstock T, Brice A, Ishikawa K, Dürr A. Spinocerebellar ataxia type 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCCTG repeat expansion. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:986–995.

275. Ogunmekan AO. Vitamin E deficiency and seizures in animals and man. Can J Neurol Sci 1979;6:43–5

276. Oguz KK, Haliloglu G, Temucin C, Gocmen R, Has AC, Doerschner K, Dolgun A, Alikasifoglu M. Assessment of Whole-Brain White Matter by DTI in Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay. AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34(10): 1952–1957. doi: 10.3174/ajnr.A3488.

277. O'Hearn E, Holmes SE, Margolis RL. Spinocerebellar ataxia type 12. Handb Clin Neurol. 2012; 103:535–547

278. Onodera O, Idezuka J, Igarashi S, Takiyama Y, Endo K, Takano H, Oyake M, Tanaka H, Inuzuka T, Hayashi T, Yuasa T, Ito J, Miyatake T, Tsuji S. Progressive atrophy of cerebellum and brainstem as a function of age and size of the expanded CAG repeats in the MJD1 gene in Machado-Joseph Disease. Ann Neurol. 1998; 43:288–296.

279. Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LP, Zoghbi HY. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. Nat. Genet. 1993; 4, 221–226.

280. Ortiz PA, Kinzy TG. Dominant-negative mutant phenotypes and the regulation of translation elongation factor 2 levels in yeast. Nucleic Acids Res.2005; 33:5740–5748.

281. Ozcelik T, Akarsu N, Uz E, Caglayan S, Gulsuner S, Onat OE, Tan M, Tan U: Mutations in the very low-density lipoprotein receptor VLDLR cause cerebellar hypoplasia and quadrupedal locomotion in humans. Proc Natl Acad Sci 2008, 105:4232–4236.

282. Palmer EE, Hong S, Al Zahrani F, Hashem MO, Aleisa FA, Ahmed MJ, Kandula T, Macintosh R, Minoche AE, Puttick C, Gayevskiy V, Drew AP. De novo variants disrupting the HX repeat motif of ATN1 cause a recognizable non-progressive neurocognitive syndrome. Am. J. Hum. Genet. 104: 542-552, 2019. Note: Erratum: Am. J. Hum. Genet. 104: 778 only, 2019.

283. Palvadeau R, Kaya-Gulec ZE, Simsir G, Vural A, Oztop-Cakmak O, Genc G, Aygün MS, Falay O, Başak AN, Ertan S. Cerebellar cognitive-affective syndrome preceding ataxia associated with complex extrapyramidal features in a Turkish SCA48 family. Neurogenetics.2020; 21:51–58.

284. Pavlu-Pereira H, Asfaw B, Poupetova H, Ledvinova J, Sikora J, Vanier M, K Sandhoff, Zeman J, Novotná Z, Chudoba D, Elleder M. Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study. J Inherit Metab Dis 2005; 28: 203–27.

285. Pandolfo M, Montermini L. Molecular genetics of the hereditary ataxias. Adv Genet 1998;38:31-68.

286. Parfitt DA, Michael GJ, Vermeulen EG, Prodromou NV, Webb TR, Gallo JM, Cheetham ME, Nicoll WS, Blatch GL, Chapple JP. The ataxia protein sacsin is a functional co-chaperone that protects against polyglutamine- expanded ataxin-1. Hum Mol Genet. 2009; 18: 1556-1565.

287. Pareyson D, Gellera C, Castellotti B A Antonelli, Riggio M C, Mazzucchelli F, Girotti F, Pietrini V, Mariotti C, Di Donato S. Clinical and molecular studies of 73 Italian families with autosomal dominant cerebellar ataxia type I: SCA1 and SCA2 are the most common genotypes. J Neurol.1999; 246: 389–393.

288. Parkinson MH, Bartmann AP, Clayton LMS, Nethisinghe S, Pfundt R, Chapple JP, Reilly MM, Manji H, Wood NJ, Bremner F, Giunti P. Optical coherence tomography

in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. Brain. 2007; 141(4):989–99. https://doi.org/10.1093/brain/awy02.

289. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, Carstea E, Neufeld EB, Blanchette-Mackie JE, Pentchev P: Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th edition. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. New York: Mc Graw Hill. 2001:3611-3634.
290. Patterson MC. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C. Neurologist. 2003; 9: 301–10.
291. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol. 2007;6(9):765-72.
292. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, Vanier MT, Pineda M. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:12. doi: 10.1186/1750-1172-8-12.
293. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F; NP-C Guidelines Working Group: Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. Mol Genet Metab 2012; 106: 330–344.
294. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R, Wraith JE. Long-term Miglustat therapy in children with Niemannpick disease type C. J Child Neurol. 2010;25:300–5.
295. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, Pineda M; NPC Registry investigators. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-pick disease type C: an observational cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:65.
296. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, Dardis A, Dionisi-Vici C, Klünemann HH, Latour P, Lourenço CM, Ory DS, Parker A, Pocoví M, Strupp M, Vanier MT, Walterfang M, Marquardt T. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C. Neurol Clin Pract. 2017;7(6):499-511. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000399. Review
297. Paulson H. Machado-Joseph Disease/Spinocerebellar Ataxia Type 3. Handb Clin Neurol. 2012 ; 103: 437–449. doi:10.1016/B978-0-444-51892-7.00027-9.

298. Paucar M, Schechtmann G, Taylor AM, Svenningsson P. Variant ataxia-telangiectasia with prominent camptocormia. Parkinsonism Relat Disord. 2018. pii: S1353-8020(18)30551-0. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.017.

299. Pearson TS. More Than Ataxia: Hyperkinetic Movement Disorders in Childhood Autosomal Recessive Ataxia Syndromes. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016;6:368. doi: 10.7916/D8H70FSS. eCollection 2016.

300. Perlman SL, Boder E, Sedgewick RP, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. Handb Clin Neurol. 2012;103:307–332. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00019-X.

301. Perlman SL, Boder E, Sedgewick RP, Gatti RA. Ataxiatelangiectasia. In S. Subramony, & A. Dürr (Eds.), Ataxic disorders.2012; 103: 307–332. Amsterdam, The Netherland: Elsevier.

302. Peyronnard JM, Lapointe L, Bouchard JP, Lamontagne A, Lemieux B, Barbeau A.Nerve conduction studies and electromyography in Friedreich's ataxia. Can J Neurol Sci. 1976;3(4):313-7.

303. Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, Pardo J, Arias M, Ares-Luque A, Duarte J, Muniz-Perez S, Sobrido MJ: Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. Eur J Neurol. 2011; 18:1203–1211.

304. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, Bembi B, Walterfang M, Korenke GC, Marquardt T, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in patients with Niemann-pick disease type C (NPC): a multicenter observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab. 2009;98:243 –9.

305. Potic A, Brais B, Choquet K, Schiffmann R, Bernard G. 4H syndrome with late-onset growth hormone deficiency caused by POLR3A mutations. Arch Neurol. 2012;69(7):920–3

306. Pulst SM. Spinocerebellar Ataxia Type 2. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2016. 1998 Oct 23 [updated 2015 Nov 12].

307. Purcell EK, Liu L, Thomas PV, Duncan RK: Cholesterol influences voltage-gated calcium channels and BK-type potassium channels in auditory hair cells. PLoS One 2011; 6:e26289.

308. Rafiq M, Sharrack N, Shaw PJ, Hadjivassiliou M. Neurological rarity not to be missed: cerebrotendinous xantomatosis. Pract Neurol. 2011;11:296–300.

309. Rainier S, Bui M, Mark E, Thomas D, Tokarz D, Ming L, Delaney C, Richardson RJ, Albers JW, Matsunami N, Stevens J, Coon H, Leppert M, Fink JK. Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. Am J Hum Genet. 2008; 82(3):780–5. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.018.

310. Rance G, Corben LA, Du Bourg E, Delatycki MB. Successful treatment of auditory perceptual disorder in individuals with Friedreich ataxia. Neuroscience 2010;171:552–5.

311. Ranum LPW, Schut LJ, Lundgren JK, Orr HT, Livingston DM. Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. 1994; Nature Genet 8:280–284.

312. Rasmussen A, Matsuura T, Ruano L, Yescas P, Ochoa A, Ashizawa T, Alonso E. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. Ann Neurol. 2001; 50: 234–239

313. Reiman A, Srinivasan V, Barone G, Last JI, Wootton LL, Davies EG, Verhagen MM, Willemsen MA, Weemaes CM, Byrd PJ, Izatt L, Easton DF, Thompson DJ, Taylor AM. Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. Br J Cancer. 2011;105(4):586–91.

314. Renaud M, Anheim M, Kamsteeg EJ, Mallaret M, Mochel F, Vermeer S, Drouot N, Pouget J, Redin C, Salort-Campana E, Kremer HP, Verschuuren-Bemelmans CC, Muller J, Scheffer H, Durr A, Tranchant C, Koenig M: Autosomal recessive cerebellar ataxia type 3 due to ANO10 mutations: delineation and genotype-phenotype correlation study. JAMA Neurol. 2014;71:1305–1310.

315. Renaud M, Moreira MC, Monga BB, Rodriguez D, Debs R, Charles P, Chaouch M, Ferrat F, Laurencin C, Vercueil L, Mallaret M, M'Zahem A, Pacha LA, Tazir M, Tilikete C, Ollagnon E, Ochsner F, Kuntzer T, Jung HH, Beis JM, Netter JC, Djamshidian A, Bower M, Bottani A, Walsh R, Murphy S, Reiley T, Bieth E, Roelens F, Poll-The BT, Lourenço CM, Jardim LB, Straussberg R, Landrieu P, Roze E, Thobois S, Pouget J, Guissart C, Goizet C, Dürr A, Tranchant C, Koenig M, Anheim M. JAMA Neurol. 2018; 75(4): 495–502. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4373=

316. Rentiya Z, Hutnik R, Mekkam YQ, Bae J. The Pathophysiology and Clinical Manifestations of Spinocerebellar Ataxia Type 6. Cerebellum. 2020;19(3):459-464. doi: 10.1007/s12311-020-01120-y

317. Reunert J, Fobker M, Kannenberg F, Du Chesne I, Plate M, Wellhausen J, Rust S, Marquardt T. Rapid diagnosis of 83 patients with Niemann Pick type C disease and related cholesterol transport disorders by cholestantriol screening. EbioMedcine. 2016;4:170–175.

318. Richardson RJ, Hein ND, Wijeyesakere SJ, Fink JK, Makhaeva GF. Neuropathy target esterase (NTE): overview and future. Chem Biol Interact 2013; 203: 238–44.

319. Robertson, P.L., Muraszko, K.M., Holmes, E.J., et al.; Children's Oncology Group. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. J Neurosurg 2006,105, 6 Suppl, 444-451),

320. Rosafio F, Cavallieri F, Guaraldi P, Taroni F, Nichelli PF, Mandrioli J. The wide spectrum of cerebrotendinous xanthomatosis: Case report of a rare but treatable disease. Clin Neurol Neurosurg. 2016;143:1-3. doi: 0.1016/j.clineuro.2016.01.032.

321. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):159.

322. 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;42:174–83.

323. Sahama I, Sinclair K, Pannek K, Lavin M, Rose S. Radiological imaging in ataxia telangiectasia: a review. Cerebellum. 2014;13(4):521–30.

324. Saito S, Protein SY. Kinase Cγ (PKCγ): function of neuron specific isotype. J Biochem. 2002; 132:683–687.

325. Salvador F, García-Arumí J, Corc ostegui B, Minoves T, Tarrus F. Ophthalmologic findings in a patient with cerebellar ataxia, hypogonadotropic hypogonadism, and chorioretinal dystrophy. Am J Ophthalmol. 1995;120:241–4.

326. Santoro L, De Michele G, Perretti A, Crisci C, Cocozza S, Cavalcanti F, Ragno M, Monticelli A, Filla A, Caruso G. Relation between trinucleotide GAA repeat length and sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66(1):93-6.

327. Sato N, Amino T, Kobayashi K, Asakawa S, Ishiguro T, Tsunemi T, Takahashi M, Matsuura T, Flanigan KM, Iwasaki S, Ishino F, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Hashizume Y, Takahashi Y, Tsuji S, Shimizu N, Toda T, Ishikawa K, Mizusawa H.

Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with Binserted penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)n. Am J Hum Genet. 2009;85:544–57.

328. Saunders-Pullman R, Raymond D, Stoessl AJ, Hobson D, Nakamura K, Pullman S, Lefton D, Okun MS, Uitti R, Sachdev R, Stanley K, San Luciano M, Hagenah J, Gatti R, Ozelius LJ, Bressman SB. Variant ataxia-telangiectasia presenting as primary-appearing dystonia in Canadian Mennonites. Neurology. 2012;78(9):649-57. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182494d51.
329. Schelhaas HJ, Ippel PF, Hageman G, Sinke RJ, van der Laan EN, Beemer FA. Clinical and genetic analysis of a fourgeneration family with a distinct autosomal dominant cerebellar ataxia. J Neurol.2001; 248:113–120. https:// doi. org/ 10. 1007/ s0041 50170 245
330. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998;121(Pt 4):561–79.
331. Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: Development of a new clinical scale. Neurology.2006; 66: 1717–1720.
332. van de Schneider SA, Warrenburg BP, Hughes TD, Davis M, Sweeney M, Wood N, Quinn NP, Bhatia KP. Phenotypic homogeneity of the Huntington disease-like presentation in a SCA17 family. Neurology.2006; 67:1701–1703
333. Schnekenberg RP, Perkins EM, Miller JW, Davies WIL, D'Adamo MC, Pessia M, Fawcett KA, Sims D, Gillard E, Hudspith K, Skehel P, Williams J, O'Regan M, Jayawant S, Jefferson R, HughesS, Lustenberger A, RagoussiJ, Jackson M, Tucker SJ, Németh A.De novo point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy. Brain. 2015; 138:1817–1832. https:// doi. org/ 10. 1093/ brain/ awv117.
334. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol.2004; 3: 291–304.
335. Schon K, van Os NJH, Oscroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, Suri M, Whitehouse WP, Mehta PR, Everett N, Bottolo L, van de Warrenburg BP, Byrd P, Weemaes C, Willemsen MA, Tischkowitz M, Taylor AM, Hensiek AE. Genotype,

extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. Ann Neurol. 2019;85(2):170-180. doi: 10.1002/ana.25394.

336. Schuurs-Hoeijmakers JH, Geraghty MT, Kamsteeg EJ, Ben-Salem S, de Bot ST, Nijhof B, van de Vondervoort IIGM, van der Graaf M, Nobau AC, Otte-Höller I, Vermeer S, Smith AC, Humphreys P, Schwartzentrube J, Ali BR, Al-Yahyaee SA, Tariq S, Pramathan T, Bayoumi R, Kremer HPH, van de Warrenburg BP, van den Akker WMR, Gilissen C, Veltman JA, Janssen IM, Vulto-van Silfhout AT, van der Velde-Visser S, Lefeber DJ, Diekstra A, Erasmus CE, Willemsen MA, Vissers LELM, Lammens M, van Bokhoven H, Brunner HG, Wevers RA, Schenck A, Al-Gazali L, de Vries BBA, de Brouwer APM. Mutations in DDHD2, encoding an intracellular phospholipase A(1), cause a recessive form of complex hereditary spastic paraplegia. Am J Hum Genet 2012; 91: 1073–81.
337. Schuelke M. Ataxia with vitamin E deficiency. GeneReviews. 2013. https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1241/.
338. Schöls L, Gispert S, Vorgerd M, Menezes Vieira-Saecker AM, Blanke P, Auburger G, Amoiridis G, Meves S, Epplen JT, Przuntek H, Pulst SM, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 2. Genotype and phenotype in German kindreds. Arch Neurol. 1997;54(9):1073–80.
339. Schols L, Amoridis G, Bu¨ttner T, Przuntek H, Epplen J T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? Ann Neurol.1997; 42: 924–932.
340. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol. 2004; 3: 291–304.
341. Schule R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mal V, Otto S, Winner B, Schols B. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). A reliable and valid measure of disease severity. Neurology.2006; 67:430-434.
342. Schuelke M, Mayatepek E, Inter M, Becker M, Pfeiffer E, Speer A, Hubner C, Finckh B. Treatment of ataxia in isolated vitamin E deficiency caused by alpha-tocopherol transfer protein deficiency. J Pediatr. 1999;134:240–4.
343. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. Mol Genet Metab. 2017;120(1-2):27-33. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.008.
344. Scoles DR, Pulst SM. Spinocerebellar Ataxia Type 2. Adv Exp Med Biol. 2018;1049:175-195. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_8.

345. Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. Adv Neurol. 1993; 61:139–53.

346. Senderek J, Krieger M, Stendel C, Bergmann C, Moser M, Breitbach-Faller N, Rudnik-Schöneborn S, Blaschek A, Wolf NI, Harting I, North K, Smith J, Muntoni F, Brockington M, Quijano-Roy S, Renault F, Herrmann R, Hendershot LM, Schröder JM, Lochmüller H, Topaloglu H, Voit T, Weis J, Ebinger F, Zerres K. Mutations in SIL1 cause MarinescoSjogren syndrome, a cerebellar ataxia with cataract and myopathy. Nat Genet 2005;37:1312e4.

347. Sevin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Vanier MT, Sedel F. The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain 2007; 130:120–133.

348. Shaikh AG, Zee DS, Mandir AS, Lederman HM, Crawford TO. Disorders of Upper Limb Movements in Ataxia-Telangiectasia. PLoS One. 2013;8(6):e67042. doi: 10.1371/journal.pone.0067042.

349. Shaikh AG, Marti S, Tarnutzer AA, Palla A, Crawford TO, Straumann D, Taylor AM, Zee DS. Gaze fixation deficits and their implication in ataxiatelangiectasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(8):858–64.

350. Shiloh Y, Kastan MB. ATM: genome stability, neuronal development, and cancer cross paths. Adv Cancer Res. 2001;83:209–54.

351. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. Nat Rev Cancer. 2003;3(3):155–68.

352. Shiloh Y, Ziv Y. The ATM protein kinase: Regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. Nature Reviews. Molecular Cell Biology.2003; 14(4), 197–210.

353. Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Ikeguchi K, Niijima K, Kaneko J, Namekawa M, Ogawa T, Date H, Tsuji S, Nakano I, Nishizawa M. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: the aprataxin gene mutations. Neurology 2002; 59:590-595.

354. Shirafuji T, Shimazaki H, Miyagi T, Ueyama T, Adachi N, Tanaka S, Hide I, Saito N, Sakai N. Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a nonsense mutation in the PRKCG gene. Mol Cell Neurosci. 2019;98:46-53. doi: 10.1016/j.mcn.2019.05.005.

355. Shuiyan Wu, Zhenjiang Bai, Xingqiang Dong, Daoping Yang, Hongmei Chen, Jun Hua, Libing Zhou, Haitao Lv. Novel mutations of the POLR3A gene caused POLR3-related leukodystrophy in a Chinese family: a case report. BMC Pediatr. 2019; 19: 289. doi: 10.1186/s12887-019-1656-7

356. de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):51. doi: 10.1186/s13023-019-1013-9.

357. Smallwood PM, Munoz-Sanjuan I, Tong P, Macke JP, Hendry SH, Gilbert DJ, Copeland NG, Jenkins NA, Nathans J. Fibroblast growth factor (FGF) homologous factors: new members of the FGF family implicated in nervous system development. Proc Natl Acad Sci USA.1996; 93:9850–9857.

358. Smith JK. Dentatorubropallidoluysian atrophy. In: PJ Vinken, GW Bruyn (Eds.), Handbook of Clinical Neurology. 1975; North-Holland, Amsterdam.

359. Smith JK, Gonda VE, Malamud N. Unusual form of cerebellar ataxia: combined dentato-rubral and pallidoLuysian degeneration. Neurology. 1958; 8: 205–209.

360. Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, Buttner-Ennever J. Niemann-Pick type C disease in two aff ected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1039: 436–45.

361. Soong BW, Lin KP. An electrophysiologic and pathologic study of peripheral nerves in individuals with Machado-Joseph disease. Chin Med. 1998; 61:181–187.

362. Sperl W, Bart G, Vanier M, Christomanou H, Baldissera I, SteichenGersdorf E, Paschke E. A family with visceral course of Niemann-Pick disease, macular halo syndrome and low sphingomyelin degradation rate. J Inherit Metab Dis 1994; 17: 93–103

363. Sproviero W, Shatunov A, Stahl D, Shoai M, Rheenen W, Jones AR, Al-Sarraj S, Andersen PM, Bonini NM, Conforti FL, Damme PV, Daoud H, Del Mar Amador M, Fogh I, Forzan M, Gaastra B, Gellera C, Gitler AD, Hardy J, Fratta P, La Bella V, Le Ber I, Van Langenhove T, Lattante S, Lee YC, Malaspina A, Meininger V, Millecamps S, Orrell R, Rademakers R, Robberecht W, Rouleau G, Ross OA, Salachas F, Sidle K, Smith BN, Soong BW, Sorarù G, Stevanin G, Kabashi E, Troakes C, van Broeckhoven C, Veldink JH, van den Berg LH, Shaw CE, Powell JF, Al-Chalabi A. ATXN2 trinucleotide repeat length correlates with risk of ALS. Neurobiol Aging. 2017 Mar; 51: 178.e1–178.e9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.01

364. Stelten BML, van de Warrenburg BPC, Wevers RA, Verrips A. Movement disorders in cerebrotendinous xanthomatosis. Parkinsonism Relat Disord. 2019;58:12-16. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.006.

365. Stevanin G, Dürr A, Brice A: Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: From genotype to phenotype and physiopathology. Eur J Hum Genet. 2000; 8(1): 4–18.

366. Stevanin G, Dürr A, David G, Didierjean O, Cancel G, Rivaud S, Tourbah A, Warter JM, Agid Y, Brice A. Clinical and molecular features of spinocerebellar ataxia type 6. Neurology. 1997;49(5):1243–6.

367. Stevanin G, Herman A, Brice A, Durr A. Clinical and MRI findings in spinocerebellar ataxia type 5. Neurology. 1999; 53:1355–1357.

368. Stevanin G, Bouslam N, Thobois S, Azzedine H, Ravaux L, Boland A, Schalling M, Broussolle E, Dürr A, Brice A. Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25) maps to chromosome 2p. Ann Neurol. 2005; 55:97– 104.

369. Stewart GS, Last JI, Stankovic T, Kidd AM, Byrd PJ, Taylor AM. Residual ataxia telangiectasia mutated protein function in cells from ataxia telangiectasia patients, with 5762ins137 and 7271T–.G mutations, showing a less severe phenotype. J Biol Chem 2001;276:30133–30141. doi: 10.1074/jbc.M103160200.

370. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography of the human cerebellum. Handb Clin Neurol 2018; 154:59–70.

371. Storey E, Gardner RJM, Knight MA, Kennerson ML, Tuck RR, Forrest SM, Nicholson GA. A new autosomal dominant pure cerebellar ataxia. Neurology. 2001; 57:1913–1915.

372. Storey E, Bahlo M, Fahey MC, Sisson O, Lueck LJ, Gardner RJM. A new dominantly inherited pure cerebellar ataxia, SCA 30. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2008; 80:408–411.

373. Strupp M, Kremmyda O, Adamczyk C, Adamczyk C, Böttcher N, Muth C, Yip CW, Bremova T. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus. J Neurol 2014;261(suppl 2):S542–S558.

374. Suart CE, Perez AM, Al-Ramahi I, Maiuri T, Botas J, Truant R, Spinocerebellar Ataxia Type 1 protein Ataxin-1 is signaled to DNA damage by ataxia-telangiectasia mutated kinase. Hum Mol Genet. 2021;30(8):706-715. doi: 10.1093/hmg/ddab074.

375. Subramony SH, Advincula J, Perlman S, Rosales RL, Lee LV, Ashizawa T, Waters, M. F. Comprehensive phenotype of the p.arg420his allelic form of spinocerebellar ataxia type 13. Cerebellum. 2013; 12:932–936.

376. Sullivan D, Walterfang M, Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C. Am J Psychiatry. 2005; 162: 1021–22.

377. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. Journal of Neurology. 2019; 266:533–544. https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4

378. Suraweera A, Becherel OJ, Chen P, Rundle N, Woods R, Nakamura J, Gatei M, Criscuolo C, Filla A, Chessa L, Fusser M, Epe B, Gueven N, Lavin MF. Senataxin, defective in ataxia oculomotor apraxia type 2, is involved in the defense against oxidative DNA damage. J Cell Biol 2007; 177:969-979.

379. Synofzik M, Soehn AS, Gburek-Augustat J, Schicks J, Karle KN, Schüle R, Haack TB, Schöning M, Biskup S, Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, Hoffmann KT, MacLeod P, Schwarz J, Bender B, Krüger S, Kreuz F, Bauer P, Schöls L. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix Saguenay (ARSACS): expanding the genetic, clinical and imaging spectrum. Orphanet J Rare Dis.2013; 8: 41.

380. Synofzik M, Gonzalez MA, Lourenco CM, Coutelier M, Haack TB, Rebelo A, Hannequin D, Strom TM, Prokisch H, Kernstock C, Durr A, Schöls L, Lima-Martínez MM, Farooq A, Schüle R, Stevanin G, Marques W Jr, Züchner S. PNPLA6 mutations cause Boucher-Neuhauser and Gordon Holmes syndromes as part of a broad neurodegenerative spectrum. Brain. 2014; 137(Pt 1):69–77. https://doi.org/10.1093/brain/awt326.

381. Synofzyk M, Hufnagel RB, Züchner S. PNPLA6-related disorders. In: Pagon, RA.Adam, MP.Ardinger, HH., et al., editors. GeneReviews [Internet}. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2014.

382. Synofzik M, Smets K, Mallaret M, Di Bella D, Gallenmüller C, Baets J. SYNE1 ataxia is a common recessive ataxia with major non-cerebellar features: A large multi-centre study. Brain 2016;139:1378-93.

383. Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. Mov Disord 2017;32:332-45.

384. Synofzik M, Nemeth AH. Recessive ataxias. Handb Clin Neurol. 2018; 155:73–89.

385. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. Am J Hum Genet. 1986;39(5):573–83.

386. van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, Krieger E, van de Graaf R, de Koning I. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia. Am J Hum Genet.2003; 72:191–199.

387. Takahashi M, Tomizawa K, Sato K, Ohtake A, Omori A. A novel tau-tubulin kinase from bovine brain. FEBS Lett. 1995; 372(1995):59–64.

388. Takanashi JI, Osaka H, Saitsu H, Sasaki M, Mori H, Shibayama H, Tanaka M, Nomura Y, Terao, Y, Inoue K. Different patterns of cerebellar abnormality and hypomyelination between POLR3A and POLR3B mutations. Brain Dev. 2014; 36: 259–263.

389. Takiyama Y. Sacsinopathies: Sacsin-related ataxia. Cerebellum 2007, 6, 353–359.

390. Tazir M, Ali-Pacha L, M'Zahem A, Delaunoy JP, Fritsch M, Nouioua S, Benhassine T, Assami S, Grid D, Vallat JM, Hamri A, Koenig M. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: a clinical and genetic study of 19 patients. J Neurol Sci 2009;278:77e81.

391. Tesson C, Nawara M, Salih MA, Rossignol R, Zaki MS, Al Balwi M, Schule R, Mignot C, Obre E, Bouhouche A, Santorelli FM, Durand CM, Oteyza C, El-Hachimi KH, Al Drees A, Bouslam N, Lamari F, Elmalik SA, Kabiraj MM, Seidahmed MZ, Esteves T, Gaussen M, Monin ML, Gyapay G, Lechner D, Gonzalez M, Depienne C, Mochel F, Lavie J, Schols L, Lacombe D, Yahyaoui M, Al Abdulkareem I, Zuchner S, Yamashita A, Benomar A, Goizet C, Durr A, Gleeson JG, Darios F, Brice A, Stevanin G. Alteration of fatty-acid-metabolizing enzymes affects mitochondrial form and function in hereditary spastic paraplegia. Am J Hum Genet. 2012; 91: 1051–64.

392. Thiffault I, Dicaire MJ, Tetreault M, Huang K N, Demers-Lamarche J, Bernard G, Duquette A, Larivière R, Gehring K, Montpetit A, McPherson P S, Richter A, Montermini L, Mercier J, Mitchell G A, Dupré N, Prévost C, Bouchard J P, Mathieu J, Brais B. Diversity of ARSACS mutations in French-Canadians. Can J Neurol. Sci 2013; 40: 61-66.

393. Topaloglu AK, Lomniczi A, Kretzschmar D, Dissen GA, Kotan LD, McArdle CA, Koc AF, Hamel BC, Guclu M, Papatya ED, Eren E, Mengen E Gurbuz F, Cook M, Castellano JM, Kekil MB, Mungan NO, Yuksel B, Ojeda SR. Loss-of-function mutations in PNPLA6 encoding neuropathy target esterase underlie pubertal failure and neurological deficits in Gordon Holmes syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(10):E2067–75. https://doi.org/10.1210/jc.2014-1836.

394. Toyoshima Y, Takahashi H. Spinocerebellar Ataxia Type 17 (SCA17). Adv Exp Med Biol. 2018;1049:219-231. doi: 10.1007/978-3-319-71779-1_10.

395. Traber MG, Sokol RJ, Burton GW, Ingold KU, Papas AM, Huffaker JE, Kayden HJ. Impaired ability of patients with familial isolated vitamin E deficiency to incorporate

alpha-tocopherol into lipoproteins secreted by the liver. J. Clin. Invest. 1990; 85: 397-407.

396. Trendelenburg G, Vanier MT, Maza S, Millat G, Bohner G, Munz DL, Zschenderlein R: Niemann-Pick type C disease in a 68-year-old patient. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77:997-998.
397. Trinidad JC, Barkan DT, Gulledge BF, Thalhammer A, Sali A, Schoepfer R, Burlingame AL. Global identification and characterization of both O-GlcNAcylation and phosphorylation at the murine synapse. Mol Cell Proteomics. 2012; 11:215–229.
398. Thiffault I, Wolf NI, Forget D, Guerrero K, Tran LT, Choquet K, Lavalle´e-Adam M, Poitras C, Brais B, Yoon G. Recessive mutations in POLR1C cause a leukodystrophy by impairing biogenesis of RNA polymerase III. Nat. Commun. 2015; 6: 7623.
399. Tsirikos AI, Smith G. Scoliosis in patients with Friedreich's ataxia. J Bone Joint Surg Br 2012;94:684–9.
400. Tsoi H, Yu ACS, Chen ZS, Ng NKN, Chan AYY, Yuen LYP, Abrigo JM, Tsang SY, Tsui SKW, Tong TMF, Lo IFM, Lam STS, Mok VCT, Wong LKS, Ngo JCK, Lau KF, Chan TF, Chan HYE. A novel missense mutation in CCDC88C activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. J Med Genet. 2014; 51:590–595.
401. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy. Handb Clin Neurol. 2012;103:587-94. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00041-3.
402. Tumbale P, Williams JS, Schellenberg MJ, Kunkel TA, Williams RS. Aprataxin resolves adenylated RNA-DNA junctions to maintain genome integrity. Nature. 2014;506(7486):111-115.
403. Türkmen S, Hoffmann K, Demirhan O, Aruoba D, Humphrey N, Mundlos S: Cerebellar hypoplasia, with quadrupedal locomotion, caused by mutations in the very low-density lipoprotein receptor gene. Eur J Hum Genet 2008, 16:1070–1074
404. Turnbull VJ, Storey E, Tarlac V, Walsh R, Stefani D, Clark R, Kelly L. Different ataxin-2 antibodies display different immunoreactive profiles. Brain Res 2004;1027:103–116.
405. Usuki F, Maruyama K. Ataxia caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein gene. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:254–6.
406. Van de Loo S, Eich F, Nonis D, Auburger G, Nowock J. Ataxin-2 associates with rough endoplasmic reticulum. Exp Neurol 2009;215 (1):110–118.

407. Vanier MT, Gissen P, Bauer P, Coll MJ, Burlina A, Hendriksz CJ, Latour P, Goizet C, Welford RW, Marquardt T, Kolb SA. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): a critical review. Mol Genet Metab 2016;118:224–254.
408. Vanier MT, Wenger DA, Comly ME, Rousson R, Brady RO, Pentchev PG: Niemann-Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients. Clin Genet. 1988; 33:331-348.
409. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. Clin Genet. 2003; 64:269-281.
410. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:16.
411. Vanier MT: Complex lipid trafficking in Niemann-Pick disease type C. J Inherit Metab Dis. 2015; 38: 187–199.
412. van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren- Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt E R, Ippel P F, Maat-Kievit J A, Dooijes D, Notermans N C, Lindhout D, Knoers N V A M, Kremer H P H. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. Neurology 2002;58:702–708.
413. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. J Neurochem 2013;126:11–20.
414. van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, Jongmans MC, Janssens GO, Taylor AM, Hoogerbrugge N, Willemsen MA. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. Clin Genet. 2016;90(2):105–17.
415. van Os NJH, Jansen AFM, van Deuren M, Haraldsson A, van Driel NTM, Etzioni A, van der Flier M, Haaxma CA, Morio T, Rawat A, Schoenaker MHD, Soresina A, Taylor AMR, van de Warrenburg BPC, Weemaes CMR, Roeleveld N, Willemsen MAAP. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. Clin Immunol Orlando Fla. 2017;178:45–55.
416. Velázquez-Pérez L, Medrano-Montero J, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Alí JC, Carrillo Rodes FJ, Rodríguez Graña T, Hernández Oliver MO, Rodríguez RA, Barrios YD, Vega RT, Angulo LF, Cordero Navarro NY, Sigler Villanueva AA, Rodríguez OG, Zambrano IS, Navas Napóles NY, Zacarías GJ, Serrano Barrera OR, Ramírez Bautista MB, Rodríguez AE, Guerra Rondón LA, Vázquez-Mojena Y, González-Zaldivar Y, Almaguer Mederos LE, Leyva-Mérida A, Cuban Hereditary Ataxias Network. Hereditary Ataxias in Cuba: A Nationwide Epidemiological and

Clinical Study in 1001 Patients. Cerebellum. 2020;19(2):252-264. doi: 10.1007/s12311-020-01107-9.

417. Velazquez-Perez L, Seifried C, Santos-Falco´n N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE, Martínez-Góngora E, Sánchez-Cruz G, Canales N, Pérez-González R, Velázquez-Manresa M, Viebahn B, von Stuckrad-Barre S, Fetter M, Klockgether T, Auburger G. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. Ann Neurol.2004; 56: 444–447

418. Verbeek DS, van de Warrenburg BP, Wesseling P, Pearson PL, Kremer HP, Sinke RJ. Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13-12.3. Brain. 2004; 127:2551–2557.

419. Verbeek DS, Warrenburg BP, Hennekam FA, Dooijes D, Ippel PF, Verschuuren-Bemelmans CC, Kremer HPH, Sinke RJ. Gly118Asp is a SCA14 founder mutation in the Dutch ataxia population. Hum Genet 2005;117:88-91.

420. Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, Hogervorst FB, Smeets DF, Hiel JA, Brunt ER, van Rijn MA, Majoor Krakauer D, Oldenburg RA, Broeks A, Last JI, van't Veer LJ, Tijssen MA, Dubois AM, Kremer HP, Weemaes CM, Taylor AM, van Deuren M. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. Neurology. 2009;73(6):430-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181af33bd.

421. Verhagen MM, Last JI, Hogervorst FB, et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia telangiectasia: a genotype-phenotype study. Hum Mutat 2012;33:561–571.doi: 10.1002/humu.22016.

422. Vermeer S, Hoischen A, Meijer RP, Gilissen C, Neveling K, Wieskamp N, de Brouwer A, Koenig M, Anheim M, Assoum M, Drouot N, Todorovic S, Milic-Rasic V, Lochmüller H, Stevanin G, Goizet C, David A, Durr A, Brice A, Kremer B, van de Warrenburg BPC, Schijvenaars M M V A P, Heister A, Kwint M, Arts P, van der Wijst J, Veltman J, Kamsteeg EJ, Scheffer H, Knoers N. Targeted nextgeneration sequencing of a 12.5 Mb homozygous region reveals ANO10 mutations in patients with autosomal-recessive cerebellar ataxia. Am J Hum Genet.2010; 87(6):813–819.

423. Walkley SU, Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. Biochim Biophys Acta. 2004; 1685: 48–62.

424. Walterfang M, Fietz M, Fahey M, et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006; 18: 158–70.

425. Wang JL, Yang X, Xia K, Hu ZM, Weng L, Jin X, Jiang H, Zhang P, Shen Lu, Guo JF, Li N, Li YR, Lei LF, Zhou J, Du J, Zhou YF, Pan Q, Wang J, Wang J, Li RQ, Tang BS. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. Brain.2010; 133:3510–3518.

426. Wassif CA, Cross JL, Iben J, Sanchez-Pulido L, Cougnoux A, Platt FM, Ory DS, Ponting CP, Bailey-Wilson JE, Biesecker LG, Porter FD. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. Genet Med. 2016;18:41-48.

427. Walterfang M, Fietz M, Abel L, Bowman E, Mocellin R, Velakoulis D: Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann-Pick disease type C. J Inherit Metab Dis 2009; 32(suppl 1):S221–S226.

428. Waters MF, Minassian NA, Stevanin G, Figueroa KP, Bannister JPA, Nolte D, Mock AF, Evidente VGH, Fee DB, Müller U, Dürr A, Brice A, Papazian DM, Pulst SM. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental nervous system phenotypes. Nature Genet. 2006; 38:447–451.

429. Wasserstein MP, Schuchman E. Acid Sphingomyelinase Deficiency. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

430. Wilson BT, Omer M, Hellens SW, Zwolinski SA, Yates LM, Lynch SA. Microdeletion 1p35.2: a recognizable facial phenotype with developmental delay. Am J Med Genet A.2015; 167A:1916–1920.

431. Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonk RM, Schiffmann R, Brais B, Bugiani M, Sistermans E, Catsman-Berrevoets C, Kros JM, Pinto PS, et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by POLR3A and POLR3B mutations. Neurology. 2014;83(21):1898–905.

432. Woods CG, Taylor AM. Ataxia telangiectasia in the British Isles: the clinical and laboratory features of 70 affected individuals. Q J Med 1992;82:169–179.

433. Worth PF, Giunti P, Gardner-Thorpe C, Dixon PH, Davis MB, Wood NW. Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: linkage in a large British family to a 7.6-cM region on chromosome 15q14-21.3. Am J Hum Genet.1999; 65:420–426.

434. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009a, 98; 152-165.

435. Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab. 2009b, 98; 250-254.

436. Wraith JE, Imrie J. New therapies in the management of Niemann-Pick type C disease: clinical utility of miglustat. Ther Clin Risk Manag. 2009;5:877-87.

437. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, Patterson MC, Chadha-Boreham H, Kolb SA. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. J Inherit Metab Dis. 2014;37(1):93-101. doi: 10.1007/s10545-013-9626-y.

438. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann –pick disease type C: long-term data from a clinical trial. Mol Genet Metab. 2010; 99:351 –7.

439. Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, Fukazawa T, Nogoshi S, Komeichi K, Takada A, Shiraishi K, Takiyama Y, Nishizawa M, Kaneko J, Tanaka H, Tsuji S, Tashiro S. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. Ann Neurol.2000; 48:156– 163.

440. Yang SL, Chen SF, Jiao YQ, Dong ZY, Dong Q, Han X. Autosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia Caused by a Novel Homozygous ANO10 Mutation in a Consanguineous Chinese Family. J Clin Neurol. 2020;16(2):333-335. doi: 10.3988/jcn.2020.16.2.333

441. Yang S, Li XJ, Li S. Molecular mechanisms underlying Spinocerebellar Ataxia 17 (SCA17) pathogenesis. Rare Dis.2016; 4(1):e1223580.

442. Yanjanin NM, Vélez JI, Gropman A, King K, Bianconi SE, Conley SK, Brewer CC, Solomon B, Pavan WJ, Arcos-Burgos M, Patterson MC, Porter FD: Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann-Pick disease, type C. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010; 153B:132–140.

443. Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, Kosho T, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y. A novel frameshift mutation of SYNE1 in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8. Hum Genome Var 2017;4:17052

444. Yousaf H, Fatima A, Ali Z, Baig SM, Toft M, Iqbal Z. A Novel Nonsense Variant in GRM1 Causes Autosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia 13 in a Consanguineous Pakistani Family. Genes (Basel) 2022; 13(9): 1667.

445. Yu SI, Kim JL, Lee SG, Kim HW, Kim SJ. Ophthalmologic findings of Boucher-Neuhauser syndrome. Korean J Ophthalmol. 2008;22:263–7.

446. Zawacki TM, Grace J, Friedman JH, Sudarsky L. Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. Mov Disord.2002; 17(5):1004–10.

447. Zech M, Nübling G, Castrop F, Jochim A, Schulte EC, Mollenhauer B, Lichtner P, Peters A, Gieger C, Marquardt T, Vanier MT, Latour P, Klünemann H, Trenkwalder C, Diehl-Schmid J, Perneczky R, Meitinger T, Oexle K, Haslinger B, Lorenzl S, Winkelmann J. Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age- Related Neurodegenerative Disorders. PLoS One. 2013 Dec 30;8(12):e82879. doi: 10.1371/journal.pone.0082879. eCollection 2013.

448. Zhang GY, Zhang XF, Fleming MR, Amiri A, El-Hassar L, Surguchev AA, Hyland C, Jenkins DP, Desai R, Brown MR, Gazula VR, Waters MF, Large CH, Horvath TL, Navaratnam D, Vaccarino FM, Forscher P, Kaczmarek LK. Kv3.3 channels bind Hax-1 and Arp2/3 to assemble a stable local actin network that regulates channel gating. Cell. 2016; 165:434–448.

449. Zhao Y, Tan EK, Law H Y, Yoon C S, Wong M C, Ng I. Prevalence and ethnic differences of autosomal-dominant cerebellar ataxia in Singapore. Clin Genet 2002;62:478–481.

450. Zhao J, Zhu J, Thornhill WB. Spinocerebellar ataxia-13 Kv3.3 potassium channels: arginine-to-histidine mutations affect both functional and protein expression on the cell surface. Biochem J.2013; 454:259–265.

8. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Оценяващ:..... Дата: .....

Пациент:.....

СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА АТАКСИЯТА (Scale for the assessment and rating of ataxia- SARA)

1) ПОХОДКА- пациентът се движи успоредно на стената, обръща се, ходи на пръсти и пети без помощ и подкрепа
0 Нормална походка, вкл. тандемна и нормално обръщане
1 Леки трудности, видими само при тандемна походка при 10 последователни крачки
2 Умерено нарушение, тандемна походка >10 крачки не е възможна
3 Значително залитане, нарушено обръщане, но възможно без помощ и подкрепа
4 Изразено залитане, необходимо е подпиране към стената
5 Тежко залитане, необходима е постоянна едностранна подкрепа
6 Походка > 10 m- възможна само с двустранна подкрепа, проходилка или предружител
7 Походка < 10 m- възможна само с двустранна подкрепа, проходилка или предружител
8 Невъзможна походка, дори с подкрепа

Оценка.....

2) ПОЗА- пациентът се инструктира да застане с ходила, допряни едно до друго и едно пред друго. Пациентът не носи обувки, очите му/й са отворени. Провеждат се три опита, като се оценява най-добрия.
0 Нормална, възможна тандемна за > 10 s
1 Възможно е да стои със ходила допряни едно до друго, но не и в тандемна поза> 10s
2 Възможно е да стои със ходила допряни едно до друго> 10 s, но с леко залитане
3 Възможно е да стои > 10 s без подкрепа, но не и с допряни ходила
4 Възможно е да стои >10 s без допряни ходила с лека подкрепа
5 Възможно е да стои >10 s без допряни ходила с едностранна постоянна подкрепа
6 Не е възможно да стои >10 s дори с едностранна постоянна подкрепа

Оценка.....

3) СЕДЕЖ- Пациентът се инструктира да седне ка кушетката, без подкрепа с отворени очи и ръце, изпънати напред
0 Нормален, без проблеми при седеж >10 sec
1 Леки затруднения, периодично олюляване
2 Периодично олюляване при седеж > 10 s без подкрепа
3 Възможно е да седи > 10 s с лека подкрепа
4 Невъзможно да седи за >10 s без постоянна подкрепа

Оценка.....

4) Реч- Оценява се при обичаен разговор
0 Нормална
1 Лека дизартрия
2 Умерена дизартрия, лесна за разбиране реч
3 Някои думи са трудни за разбиране

4 Много думи са трудни за разбиране
5 Само единични думи са разбираеми
6 Анартрия

Оценка.....

5) ПРОБА ЗА ПОСОЧВАНЕ НА ПРЪСТ- Всяка ръка се оценява поотделно. Пациентът сяда удобно. Изследващият сяда пред изследвания и извършва 5 движения на пръста си в различни посоки. Амплитудата им е 30 см, а честотата е едно движение на 2 s. Пациентът се инструктира да следи пръста на изследващия максимално бързо и точно. Оценяват се последните три движения.

0 Без дисметрия
1 Дисметрия, с разминаване с целта <5 cm
2 Дисметрия, с разминаване с целта < 15 cm
3 Дисметрия, с разминаване с целта > 15 cm
4 Невъзможно извършване на 5 посочващи движения

Оценка Д+Л/2.....

6) Носопоказалечна проба-Всяка ръка се оценява поотделно.

0 Без тремор
1 Тремор с амплитуда < 2 cm
2 Тремор с амплитуда < 5 cm
3 Тремор с амплитуда > 5 cm
4 Невъзможно извършване на 5 посочващи движения

Оценка Д+Л/2.....

7) Бързи алтернираща движения на ръцете (дисдиадохокинезия)- Всяка ръка се оценява поотделно. Пациентът сяда удобно. Извършват се 10 цикъла за 7 сек. Оценява се точното време.

0 Норма, без нарушения (извършва за <10s)
1 Лека дисдиадохокинезия (извършва за <10s)
2 Умерена дисдиадохокинезия, извършва за <10s
3 Тежка дисдиадохокинезия, извършва за >10s
4 Невъзможно да се извършат 10 цикъла

Оценка Д+Л/2.....

8) Колянно-стъпална проба- Всяка ръка се оценява поотделно. За всеки крак се извършват три опита. Всеки опит трябва да отнеме до 1 s.

0 Норма
1 Леко нарушение
2 Умерено нарушение
3 Тежко нарушение
4 Невъзможно извършване- загуба на контакта повече от 4 пъти за три опита

Оценка Д+Л/2.....

Обща оценка.....

Приложение 2

Скала за за оценка на спастицитет при наследствени спастични парапарези
SPASTIC PARAPLEGIA RATING SCALE (SPRS)

(1) Изминато разстояние, без почивка
Позволено е използването на помощни средства
0: Нормално, неограничено
1: Абнормно, умора, всл. на спастицитет след 500 m
2: Разстояние под 500m
3: Разстояние под 10 m
4: Невъзможна самостоятелна походка

(2) Походка
Пациентът ходи 10 m и се обръща
0: Нормална
1: Лека стегнатост, може да тича
2: Спастична походка, затрудняваща тичането
3: Спастична походка, изискваща използване на канадка или проходилка
4: Не може да изходи разстояние от 10 м. дори с помощ

(3) Скорост на ходене
Време за изхождане на 10 m
0: Нормално
1: Леко забавена (10m: ≥ 5s)
2: Умерено забавена (10m: ≥ 10s)
3: Силно забавена (10m: ≥ 20s)
4: Невъзможност да изходи 10m за повече от ≥ 40s

(4) Изкачване на стълби
5стъпала нагоре и обръщане 5 стъпала надолу
0: Нормално
1: Леко нарушена- нужда от частична помощ и опора
2: Умерено нарушена- постоянна нужда от помощ и опора
3: Тежко нарушена- нужда от помощ от друг човек
4: Невъзможно изкачване на стълби

(5) Скорост на изкачване на стълби
Време за изкачване и слизане на 5 стъпала
0: Нормална
1: Леко намалена скорост (≥ 5s)
2: Умерено намалена скорост (≥ 10s)
3: Силно намалена скорост (≥ 20s)
4: Невъзможно изкачване на стълби

(6) Изправяне от стол
Пациентът се изправя с ръце скръстени пред гърдите
0: Нормално
1: Забавено, има нужда от повече от един опит, за да успее.
2: Изтласква се чрез използване на подлакътниците

3: Не може да успее без помощ.
4: Невъзможно да се изправи без помощ

(7) Спастицитет- аддукция в ТЗБС (Modified Ashworth scale)
Оценява се по-засегнатата страна
0: Нормотония
1: Леко повишен мускулен тонус
2: Умерено повишен
3: Тежко повишен- пасивното движение е много затруднено
4: Контрактура в аддукция

(8) Спастицитет- флексия в коленните стави (Modified Ashworth scale)
Оценява се по-засегнатата страна
0: Нормотония
1: Леко повишен мускулен тонус
2: Умерено повишен
3: Тежко повишен- пасивното движение е много затруднено
4: Контрактура във флексия или екстензия

(9) Сила- абдукция в ТЗБС (Medical Research Council 1976)
0: Без слабост
1: Лека слабост (4/5)
2: Умерена слабост (3/5)
3: Изразена слабост (1-2/5)
4: Плегия (0/5)

(10) Сила- дорзифлексия в глезенната става (Medical Research Council 1976)
0: Без слабост
1: Лека слабост (4/5)
2: Умерена слабост (3/5)
3: Изразена слабост (1-2/5)
4: Плегия (0/5)

(11) Контрактури в долните крайници
Оценява се в легнало положение
0: Без контрактури
1: Лека, без фиксирана абнормна позиция в една става (едностранно или двустранно)
2: Фиксирана контрактура на една става (едностранно или двустранно)
3: Фиксирана контрактура на све стави (едностранно или двустранно)
4: Фиксирана контрактура на повече от две стави (едностранно или двустранно)

(12) Болка
0: Без болка
1: ≤ 50% от времето на ходене през деня и интензитет 0 - 3 точки по визуалната аналогова скала
2: ≤ 50% от времето на ходене през деня и интензитет 4 - 10 точки по визуалната аналогова скала

3: > 50% от времето на ходене през деня и интензитет 0 - 3 точки по визуалната аналогова скала
4: > 50% от времето на ходене през деня и интензитет 4 - 10 точки по визуалната аналогова скала

(13) Тазово-резервоарни функции
0: Нормални ТР функции
1: Императивни позиви за уриниране и дефекация
2: Лека инконтиненция
3: Умерена инконтиненция
4: Постоянен катетър или памперс

9. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Чамова Т**, Гергелчева В, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М, Сарафов Ст, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Чернинкова С, Кръстев Ст, Митев В, Переновска П, Търнев И Клиничен спектър на болестта на Niemann Pick С. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2014;4:12-18.
2. Търнев И, **Чамова Т**, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генов К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България. Редки болести и лекарства сираци. 2015; 17-22.
3. **Чамова Т**, Търнев И. Клинични особености и диагноза на автозомно рецесивните малкомозъчни атаксии. Българска неврология. 2017;3:180-187.
4. Самуел Д, Андреева А, Кънчева Д, **Чамова Т**, Чернинкова С, Йорданова А, Търнев И. Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза тип 15, дължаща се на мутация в ZFYVE26 гена. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2017;7:27-30.
5. **Чамова Т**, Тодоров Т, Кабакчиева Е, Чернинкова С, Тодорова А, Търнев И. Клинични и генетични характеристики на атаксия окуломоторна апраксия 2 (АОА2) в България. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2018;8:47-49.
6. **Чамова Т**, Търнев И. Клинична и генетична вариабилност при атаксия-телеангиектазия (синдром на Louis Bar).Българска неврология. 2019; 1:17-21.
7. **Чамова Т**, Иванова Н, Танева А, Самуел Дж, М. Крупев, Р. Кънева, В. Митев, А. Йорданова, И. Търнев. Представяне на първия случай на спастична атаксия на Charlevoix Saguenay в България. Про медик 2020; 2:40-45.
8. **Чамова Т**, Иванова Н, Бичев С, Чернинкова С, Златарева Д, Михова К, Митев В, Кънева Р, Йорданова А, Търнев И. Синдром на Boucher-Neuhäuser при български пациенти с мутации в *PNPLA6* гена. Promedic. Неврология, психиатрия, ревматология. 2021:45-48.

9. Танева А, **Чамова Т**, Чернинкова С, Иванова Н, Михова К, Митев В, Кънева Р, Търнев. Описание на клиничен случай с CHARGE синдром. Promedic. Неврология, психиатрия, ревматология. 2021:49-52.
10. Желязкова С, Иванова Н, Михова К, Кънева Р, **Чамова Т**, Чернинкова С, Търнев И. Атаксия при изолиран дефицит на витамин Е – клиничен случай – Медицински преглед, 2023, 59(1), 53-57- под печат
11. **Чамова Т**, Търнев И. Диагностичен алгоритъм при наследствените церебеларни атаксии. Мединфо- под печат
12. **Chamova T**, Florez L, Guergueltcheva V, Raycheva M, Kaneva R, Lochmüller H, Kalaydjieva L, Tournev I. ANO10 c.1150_1151del is a founder mutation causing autosomal recessive cerebellar ataxia in Roma/Gypsies Journal of Neurology 2012; 259 (5): 906-911; IF 3.578;
13. Guergueltcheva V, Azmanov D, Angelicheva D,Smith K, **Chamova T**, Florez L, Bynevelt M, Nguyen T, Cherninkova S, Bojinova V, Kaprelyan A, Angelova L, Morar B, Chandler D, Kaneva R, Bahlo M, Tournev I, Kalaydjieva L. Autosomal-Recessive Congenital Cerebellar Ataxia Is Caused by Mutations in Metabotropic Glutamate Receptor 1, The American Journal of Human Genetics 2012; 91(3):553- 4.http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.07.019; IF 11.202;
14. Azmanov DN, **Chamova T**, Tankard R, Gelev V, Bynevelt M, Florez L, Tzoneva D, Zlatareva D, Guergueltcheva V, Bahlo M, Tournev I, Kalaydjieva L. Challenges of diagnostic exome sequencing in an inbredfounder population.Mol Genet Genomic Med. 2013;1(2):71-6. doi: 10.1002/mgg3.7. doi: 10.1002/mgg3.7;
15. **Chamova T**, Kirov A, Guergueltcheva V, Todorov T, Bojinova V, Zhelyazkova S, Samuel J, RadionovaM,Sarafov S, Cherninkova S, Krastev S, Todorova A, Tournev I. Clinical spectrum and genetic variability in Bulgarian patients with Niemann-Pick disease type C. EurNeurol 2016;75:113-123 (DOI: 10.1159/000444480), IF 1.403;
16. Azmanov DN, Siira SJ, **Chamova T**, Kaprelyan A, Guergueltcheva V, Shearwood AJ, Liu G, Morar B, Rackham O, Bynevelt M, Grudkova M, Kamenov Z, Svechtarov V, Tournev I, Kalaydjieva L, FilipovskaA.Transcriptome-wide effects of a POLR3A gene mutation in patients with an unusual phenotype of striatal involvement. HumMol Genet. 2016;25(19):4302-4314. doi: 10.1093/hmg/ddw263; IF 5.985;
17. Renaud M, Tranchant C, Martin JVT, Mochel F, Synofzik M, van de Warrenburg B, Pandolfo M, Koenig M, Kolb SA, Anheim M; RADIAL working group (Alonso I, Azzedine H, Barbot C, Bereau M, Berkovic S, Bernard G, Bindoff LA, Bompaire F, Bonneau D, Bonneau P, Boycott KM, Bras J, Brais B, Brigatti KW, Cameron J, **Chamova T**, Choquet K, Delague V, Denizeau P, Dotti MT, El-Euch G, Elmalik SA, Federico A, Fiskerstrand T, Gagnon C, Guerreiro R, Guissart C, Hassin-Baer S, Heimdal KR, Héron B, Isohanni P, Kalaydijeva L, Kawarai T, Koht JA, Lai SC, La Piana R, Lecocq C, Linnankivi T, Lönnqvist T, Lu CS, Maas R, Mahlaoui N, Mallaret M, Marelli C, Mariotti C, Mathieu J, Méneret A, Mignarri A, Monin ML, Montaut S, Nanetti L, Nadjar Y, Poujois A, Salih MA, Sousa S, Stanier P, Stoppa-Lyonnet D, Strauss K, Tallaksen C, Tarnopolsky M, Tinant N, Tournev I, Topaloglu H, Varhaug KN, Woimant F, Wolf NI, Yahalom G, Yoon G, Young M.). A recessive ataxia diagnosis algorithm for the next-generation sequencing era. Ann Neurol. 2017; 82(6):892-899. doi: 10.1002/ana.25084; IF 10.422

10. НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Чамова Т**, Гергелчева В, Капрелян А, Каменов З, Калайджиева Л, Търнев И. Нов фенотип при нова мутация в POLR3A- гена. XIII национален конгрес по неврология с международно участие, 16 – 19.05.2013 г.-награден
2. **Чамова Т**, Азманов Д, Гергелчева В, Златарева Д, Цонева Д, Байнвелт М, Танкарт Р, Желев В, Флорес Л, Бало М, Калайджиева Л, Търнев И. Вродена атаксия при нова мутация на гена за very-low-density lipoprotein receptor (VLDLR). XIII национален конгрес по неврология с международно участие, 16 – 19.05.2013 г.
3. Гергелчева В, Азманов Д, Ангеличева Д, Смит К, **Чамова Т**, Флорес Л, Байнвелт М, Нгиен Т, Чернинкова С, Божинова В, Капрелян А, Ангелова Л, Морар Б, Чандлер Л, Кънева Р, Бало М, Търнев И, Калайджиева Л. Автозомно-рецесивна конгенитална церебеларна атаксия, дължаща се на мутация в метаботропния глутаматен рецептор 1 (GRM1). XIII национален конгрес по неврология с международно участие, 16 – 19.05.2013 г.
4. Желязкова С, **Чамова Т**, Самуел Дж, Гергелчева В, Търнев И. Болест на NiemannPickC- представяне на дваслучая с начало в зряла възраст.Национална конференция по неврология с международно участие, 12-15 юни 2014 г.
5. Гергелчева В, **Чамова Т**, Желязкова С, Самуел Д, Радионова М, Сарафов С, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Чернинкова С, Кръстев С, Переновска П, Митев В, Търнев И. Болест на Niemann Pick тип С в България. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитие с международно участие 23-25.10.2014 г.
6. **Чамова Т,** Гергелчева В, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М,Сарафов Ст, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Чернинкова С, Кръстев Ст, Митев В, Божинова В, Търнев И. Клинична и генетична вариабилност при български пациенти с болест на Niemann Pick C. XIV Национален конгрес по неврология, 7 – 10.05.2015 г.- награден
7. Самюел Дж, Бичев С, **Чамова Т**, Желязкова С, Гергелчева В, Чернинкова С, Търнев И.Клинико-генетично проучване на спиноцеребеларна атаксия тип 2. XIV Национален конгрес по неврология, 7 – 10.05.2015 г.

8. **Чамова Т**, Гергелчева В, Киров А, Тодоров Т, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М, Сарафов С, Чернинкова С, Кръстев С, Тодорова А, Търнев И. Клиничен спектър на болестта на Niemann Pick С. Възможности за диагностика и лечение в България. Шеста национална конференция за редки болести и лекарства сираци. Пловдив. 11-12.09.2015 г.
9. **Чамова** Т, Иванов И, Пачева И, Авджиева Д, Тинчева Р, Литвиненко И, Ролфс А, Чернинкова С, Божинова В, Търнев И. Селективна скринингова програма за болест на Niemann Pick тип С в България.XV Национален конгрес по неврология с международно участие.К.к. Златни пясъци. 2-5.06.2016 г.
10. **Чамова Т**, Бичев С, Гергелчева В, Чернинкова С, Капрелян А, Ангелова Л, Божинова В, Грудкова М, Самуел Дж, Желязкова С, Танева А, Азманов Д, Тодорова А, Калайджиева Л, Йорданова А, Търнев И. Клинична и генетична вариабилност на церебеларните атаксии в България. XV Национален конгрес по неврология с международно участие. К.к. Златни пясъци. 2-5.06.2016 г.
11. **Чамова Т**, Кънчева Д, Тодоров Т, Пачева И, Иванов И, Чернинкова С, Златарева Д, Хаджийска В, Наумова Е, Йорданова А, Тодорова А, Търнев И. Дистония-тремор синдром–вариант на болестна Louis-Bar, обусловен от хомозиготна мутация p.V2716a в ATM гена. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие. София, 20-22.10.2016.
12. **Чамова Т**, Търнев И. Автозомно-рецесивни заболявания прибългаро-мохамедани. Националната конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие. София, 20-22.10.2016.
13. Тодорова А, Тодоров Т, Киров А, Божинова В, Димова П, Глушкова М, **Чамова Т**, Йорданова А, Търнев И. Нови технологии за молекулярно-генетична диагностика в сравнение със златния стандарт. Спиноцеребеларни атаксии и неврофиброматоза. Националната конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие. София, 20-22.10.2016.
14. **Чамова Т**, Кънчева Д, Тодоров Т, Пачева И, Иванов И, Чернинкова С, Златарева Д, Хаджийска В, Наумова Е, Йорданова А, Тодорова А, Търнев И. Дистония-треморсиндром–вариантнаболестна Louis-Bar, обусловен от хомозиготна мутация p.V2716a в ATM гена.XVI Национален конгрес по неврология с международно участие. К.к. Златни пясъци. 18-21.05.2017 г.- награден

15. Ишпекова Б, **Чамова Т.** Електрофизиологични изследвания при болни с Атаксия на Friedreich. Втори национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС. 29.09-01.10.2017. Слънчев бряг, България.
16. **Чамова Т**, Тодоров Т, Кабакчиева Е, Чернинкова С, Тодорова А, Търнев И. Клинико-генетични характеристики на Атаксия-окуломоторна апраксия 2 (AOA2). XVII Национален конгрес по неврология с международно участие. К.к. Златни пясъци. 17-20.05.2018 г.
17. **Чамова Т**, Тинчева Р, Авджиева Д, Божинова В, Танева А,И. Иванов И, Пачева И, Търнев И. Отчитане на ефекта на терапията с Miglustat за еволюцията на атаксията при българските пациенти с болест на Niemann-Pick тип С.XVII Национален конгрес по неврология с международно участие. К.к. Златни пясъци. 17-20.05.2018 г.
18. **Чамова Т**, Търнев И. Церебеларни атаксии в България - форми и клинични характеристики. Националната конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие. София, 11-12.10.2018.
19. **Чамова Т**, Иванова Н, Танева А, Самуел Дж, М. Крупев, А. Йорданова, Търнев И. Спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS). Представяне на първия в България генетично доказан случай. XVIII Национален конгрес по неврология, к. к. Златни пясъци, 16-19 май 2019 г.
20. **Чамова Т**, Чернинкова С, Търнев И. Засягане на периферните нерви при пациенти с церебеларни дегенерации. Четвърти национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС. 27-29.09.2019. Боровец, България.
21. **Чамова Т**, Иванова Н, Бичев С, Чернинкова С, Златарева Д, Михова К, Митев В, Кънева Р, Йорданова А, Търнев А. Синдром на Boucher-Neuhäuser при български пациенти с мутации в PNPLA6 гена. Научно-практическа конференция на „Ден на Редките болести в България“ под егидата на Българското дружество по неврология и Българското дружество по ендокринология. 28-29 февруари 2020.
22. **Чамова Т**, Тодоров Т, Кънчева Д, Янкова П, Пачева И, Иванов И, Чернинкова С, Златарева Д, Хаджийска В, Наумова Е, Йорданова А, Тодорова А, Търнев И. Клиничен спектър на атаксия-телагиектазия- вариант при български пациенти с мутации в ATM- гена. Научно-практическа конференция на „Ден на Редките болести в България“ под егидата на Българското дружество по неврология и Българското дружество по ендокринология. 28-29 февруари 2020.

23. **Чамова Т**, Иванов И, Пачева И, Божинова В, Тодоров Т, Тодорова А, Търнев И. Болест на Niemann-Pick тип С. Възможности за лечение. XX Национален конгрес по неврология, к. к. Златни пясъци, 07-10 октомври 2021 г.
24. **Чамова Т.** Нови терапевтични стратегии при неследствените церебеларни атаксии. Националната конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие. София, 02-03.09.2021.
25. **Чамова Т**, Иванов И, Пачева И, Божинова В, Тодоров Т, Тодорова А, Търнев И. Болест на Niemann Pick С. Възможности за лечение. Националната конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие. София, 02-03.09.2021.
26. **Chamova T**, Guergueltcheva V, Bojinova V, Kirov A, Todorov T, Todorova A, Tournev I. Phenotypical and genetic variability in Bulgarian patients with Niemann Pick C disease. 7th Scientific Symposium on Niemann-Pick Disease Type C (NP-C): Pioneering Approaches to Diagnosis and Disease Management.Estoril, Portugal 20-21 May 2015
27. **Chamova T**, Bojinova V, Cherninkova S, Eichler S, Schmidt K, Rolfs A, Tournev I.Neuroimaging characteristics of two Bulgarian patients with early infantile form of Niemann Pick type C. 8th Scientific Symposium on Niemann-Pick Disease Type C (NP-C): Bridging the gaps between genetics, pathophysiology and patient care. 11-13 March 2016, Budapest,Hungary.
28. **Chamova T**, Tournev I. NP-C in the Roma (Gypsy) population in Bulgaria. 9th Scientific symposium on Niemann-Pick diseaseType C (NP-C): Scientific breakthroughs advanceour aspirations for clinical practice. 24–26 March 2017, Dublin, Ireland.
29. **Chamova T**, Kancheva D, Todorov T, Pacheva I, Ivanov I, Cherninkova S, Zlatareva D, Hadjiiska V, Naumova E, Jordanova A, Todorova A, Tournev I. Primary appearing tremor-dystonia, due tohomozygous mutation p.V2716A in ATM gene in Bulgarian muslims. EAN 24-27 June 2017, Amsterdam, The Netherlands.
30. **Chamova T**, Azmanov D, Angelicheva D, Smith K, Florez L, Guergueltcheva V, Bynevelt M, Nguyen T, Cherninkova S, Bojinova V, Kaprelyan A, Angelova L, Morar B, Chandler D, Kaneva R, Bahlo M, Tournev I, Kalaydjieva L. Autosomal-recessive congenital cerebellar ataxia is caused by mutations in Metabotropic glutamate receptor 1. 12th BALKAN CONGRESS OF HUMAN GENETIC. 8th NATIONAL CONFERENCE FOR RARE DISEASES. 8-10 September 2017, Grand Hotel Plovdiv, Bulgaria.
31. **Chamova T**, Mihaylova V, Sinigerska V, Kirov A, Todorov T, Bojinova V, Tincheva R, Ivanov I, Pacheva I, Zhelyazkova S, Samuel J, Radionova M, Sarafov S, Cherninkova S,

Guergueltcheva V, Krastev S, Todorova A, Kalaydjieva L, Tournev I. Niemann-pick disease type B and type C in Bulgaria – genetic and clinical characteristics.12th BALKAN CONGRESS OF HUMAN GENETIC. 8th NATIONAL CONFERENCE FOR RARE DISEASES. 8-10 September 2017, Grand Hotel Plovdiv, Bulgaria.

32. **Chamova T**, Tincheva R, Avdjieva D, Bojinova V, Taneva A, Ivanov I, Pacheva I, Tournev I. Impact of Miglustat treatment on the evolution of ataxia in Bulgarian patients with Niemann-Pick disease type C. 10th Scientific symposium on Niemann-Pick disease Type C (NP-C): Continuing our 10-year voyage of discovery. 16–18 March 2018, Noorwijk., The Netherlands.
33. **Chamova T**, Todorov T, Kancheva D, Yankova P, Pacheva I, Ivanov I, Cherninkova S, Zlatareva D, Hadjiiska V, Naumova E, Jordanova A, Todorova A, Tournev I. Clinical variability of variant of ataxia–telangiectasia among Bulgarian patients with mutations in ATM. EAN, 22-25 May 2020. 2020 European Journal of Neurology, 27 (Suppl. 1 (Suppl. 1), 103–522.