UVEREJNENÉ: 7.3.2013

LEKÁRSKE LISTY

Hereditárne a získané spinocerebellárne ataxie

Autor: MUDr. Matej Škorvánek, Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP v Košiciach

Ataxia v dôsledku postihnutia mozočka, mozgového kmeňa alebo spinocerebellárnych dráh je základným prejavom spinocerebellárnych degenerácií.

V klinickom náleze je vo všeobecnosti prítomná postupne progredujúca porucha chôdze, zhoršenie rovnováhy s častými pádmi, zhoršenie koordinácie rúk, dysartria a okohybné poruchy. Často je prítomná cerebellárna atrofia. Degeneratívne spinocerebellárne ataxie delíme na získané (sekundárne) a hereditárne. Podľa typu dedičnosti ďalej delíme hereditárne ataxie na autozomálne dominantné, autozomálne recesívne, X-viazané a mitochondriálne.

Prevalencia hereditárnych ataxií sa odhaduje na 3 - 5/100 000 obyvateľov.

Autozomálne dominantné hereditárne ataxie

Medzi autozomálne dominantné hereditárne ataxie (ADHA) radíme jednotky označené ako spinocerebellárne ataxie (SCA, doteraz bolo popísaných viac ako 30 jednotiek), ďalej dentato-pallido-luysianskú atrofiu (DRPLA), štyri typy epizodických ataxií a jednu spastickú ataxiu. Z autozomálne dominantných typov ataxie sa celosvetovo najčastejšie vyskytujú spinocerebellárna ataxia typu 3 (SCA3), nasleduje SCA2, SCA6, SCA1 a SCA7. Frekvencia výskytu jednotlivých typov hereditárnej ataxie je výrazne geograficky rozdielna. Podkladom väčšiny najčastejšie sa vyskytujúcich jednotiek SCA je expanzia tripletu CAG, ktorá vedie k zmnoženiu polyglutamínového reťazca. Popísané však boli aj iné tripletové a nontripletové mutácie génov. Pri tripletových tzv. „polyglutamínových" ochoreniach je prítomný fenomén anticipácie, t. j. u nasledujúcej generácie väčšinou pozorujeme skorší začiatok a ťažší priebeh ochorenia. Väčšina autozomálne dominantných hereditárnych ataxií sa manifestuje v strednom veku, predovšetkým v 3. a 4. dekáde. V klinickom náleze pri väčšine ADHA nachádzame okrem ataxie aj kombináciu ďalších príznakov - pyramídové príznaky, extrapyramídové príznaky (parkinsonizmus, tremor, chorea, dystónia, myoklonus), periférne neuropatie, poruchy citlivosti, svalové atrofie a fascikulácie, kognitívny deficit, epilepsiu. Niekedy môžu tieto príznaky dokonca predchádzať vznik ataxie. Prehľad najčastejších typov ADHA je v tab.

U väčšiny pacientov je prítomná pozitívna rodinná anamnéza. V neurozobrazovacích vyšetreniach je typicky prítomná atrofia mozočka. Nakoľko sa môže klinický obraz a vek vzniku jednotlivých jednotiek SCA prekrývať, realizujeme väčšinou v prvom kroku v rámci diagnostiky genetické vyšetrenie viacerých najčastejšie sa vyskytujúcich jednotiek naraz (t. j. SCA 1, 2, 3, 6, 17). Výnimkou sú prípady, kedy v klinickom náleze nachádzame špecifický znak svedčiaci pre konkrétnu jednotku SCA, napr. retinopatiu pri SCA7. Kauzálna ani symptomatická liečba ataxie pri ADHA neexistuje. S progresiou ochorenia sú nevyhnutné pomôcky pre chôdzu - barly, chodidlo a invalidný vozík. Terapia reči môže

zlepšiť komunikačné schopnosti pacienta. Prídavné príznaky ako napr. parkinsonizmus, dystóniu a iné liečime symptomaticky.

Autozomálne recesívne hereditárne ataxie

O autozomálne recesívnej hereditárnej ataxii (ARHA) svedčí v rodinnej anamnéze postihnutie len súrodencov (nie rodičov) a informácia o pokrvnom príbuzenstve rodičov. Najčastejšou príčinou ARHA v európskej populácii je Friedreichova ataxia. Do tejto skupiny takisto patrí hereditárna ataxia s nedostatkom vitamínu E, ataxia-teleangiektazia a iné vzácne jednotky.

Friedreichova ataxia (FA) v európskej populácii zodpovedá približne za 50 % prípadov (až 75 % vo veku do 25 rokov) všetkých hereditárnych ataxií. Prevalencia FA sa odhaduje na 1/29 000 obyvateľov. Podkladom ochorenia je multiplikácia (expanzia) tripletu GAA v géne FXN na chromozóme 9q, ktorý kóduje mitochondriálny proteín frataxín. Funkcia frataxínu je spájaná s homeostázou intracelulárneho železa. Pri nedostatku frataxínu dochádza k dysfunkcii reťazcov respiračného reťazca a Krebsovho cyklu, čo vedie k energetickému zlyhaniu a následnej smrti buniek. Úplný nedostatok frataxínu je nezlučiteľný so životom. Z neuropatologického hľadiska je prítomná senzorická neuropatia ganglií dorzálnych koreňov miechy, úbytok senzorických vlákien periférnych nervov a degenerácia zadných povrazcov miechy. Ochorenie začína väčšinou v puberte, ale existujú aj prípady s neskorým nástupom, kedy ochorenie začína v 5. až 7. dekáde. Priemerná dĺžka prežívania je 40 - 50 rokov.

V klinickom náleze typicky nachádzame pomaly progresívnu ataxiu (kombinovanú cerebellárnu a senzorickú), poruchu hlbokej citlivosti (strata reflexov na dolných končatinách, porucha vibračnej citlivosti), prejavy lézie pyramidovej dráhy (svalová slabosť a pyramidové iritačné javy), dysartriu, dysfágiu. Asi u 30 % pacientov dochádza k optickej atrofii s následnou poruchou zraku a u 20 % k strate sluchu. Okrem týchto neurologických ťažkostí často vidíme deformitu nohy, skoliózu, hypertrofickú kardiomyopatiu a asi u 10 % pacientov diabetes mellitus. Pri neurozobrazovacích vyšetreniach (MRI), je prítomná atrofia cervikálnej miechy, atrofia mozočka je väčšinou len mierna a prítomná najmä v pokročilých štádiách ochorenia. Poškodenie periférneho nervového systému potvrdíme pomocou elektromyografie. Somatosenzorické evokované potenciály po stimulácii z n. tibialis a n. medianus sú výrazne oneskorené alebo úplne neprítomné. Okrem toho rutinne dopĺňame oftalmologické vyšetrenie, z kardiologického hľadiska dopĺňame elektrokardiografické a echokardiografické vyšetrenia.

Kauzálna ani symptomatická liečba Friedreichovej ataxie u nás nie je dostupná. Prebiehajú štúdie s analógom koenzýmu Q10 idebenonom, ktorý podľa predbežných výsledkov spomaľuje progresiu ochorenia a má aj symptomatický efekt (nateraz povolené používanie v Kanade). Táto liečba však v Európe schválená nebola a sú potrebné ďalšie štúdie s týmto liekom. Taktiež prebiehajú skúšky so špecifickými inhibítormi histónovej deacetylázy, ktoré zvyšujú expresiu frataxinu v bunkách. Z nefarmakologických postupov je vhodná fyzio- a ergoterapia, logopédia pri poruchách reči, pri dysfágii zmena zloženia potravy a neskôr zavedenie perkutánnej endoskopickej gastrostómie. V rámci manažmentu ortopedických komplikácií je v indikovaných prípadoch vhodné operačné riešenie kyfoskoliózy a deformít nohy. S progresiou ochorenia pacienti vyžadujú pomôcky pre chôdzu - barly a neskôr invalidný vozík, ktorý je u väčšiny pacientov potrebný v priebehu 10 - 15 rokov od začiatku ochorenia.

Hereditárna ataxia s deficitom vitamínu je z biochemického hľadiska charakterizovaná veľmi nízkou plazmatickou koncentráciou vitamínu E pri súčasnej neprítomnosti malabsorpcie tukov v čreve a/alebo abetalipoproteinémie. V klinickom náleze ochorenie do značnej miery pripomína Friedreichovu ataxiu, avšak kardiomyopatia je zriedkavejšia, senzorická neuropatia je miernejšia a priebeh ochorenia je zvyčajne pomalší. Suplementácia vitamínu E zastavuje progresiu ochorenia a môže mierne zlepšiť cerebellárnu ataxiu.
Ataxia-teleangiektazia je charakterizovaná progresívnou cerebellárnou ataxiou, ktorá začína väčšinou vo veku 1 - 4 rokov, okulomotorickou apraxiou, častými infekciami, imunodeficienciou a zvýšeným rizikom vzniku malignity, predovšetkým leukémie a lymfómu. Často je prítomná chorea a dystónia, okulokutánne teleangiektázie sú prítomné väčšinou do veku 6 rokov. MRI mozgu vykazuje cerebellárnu atrofiu, v krvi je zvýšená hladina alfa-fetoproteínu. Vzhľadom k vysokej DNA rádiosenzitivite by mali byť minimalizované (rutinné) rádiologické vyšetrenia a mali by sme sa vyhýbať rádioterapii a niektorým rádiomimetickým chemoterapeutikám.

X-viazané hereditárne ataxie

K X-viazaným hereditárnym ataxiám patrí pomerne recentne popísaný syndróm ataxie/tremoru asociovaného s fragilným chromozómom X (FXTAS, Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome), X-viazaná sideropenická anémia s ataxiou a iné raritné jednotky. Syndróm ataxie/tremoru asociovaného s fragilným chromozómom X (FXTAS) je neurodegeneratívne ochorenie s neskorým nástupom, väčšinou vo veku vyššom ako 50 rokov a dominantným postihnutím mužov, výnimočne však boli popísané prípady aj u žien. Podkladom ochorenia je expanzia tripletu CGG v géne FMR1. Pri > 200 opakovaniach tripletu CGG vzniká klasický syndróm fragilného chromozómu X, ktorý je najčastejšou príčinou vrodenej mentálnej retardácie. Pri opakovaní 55 - 200 tripletov CGG vzniká FXTAS. Penetrancia FXTAS u mužov je neúplná, zvyšuje sa s vekom. U nosičov premutácie sú popisované 2 fenotypy. U žien predčasné zlyhanie ovárií charakterizované menopauzou pred 40. rokom života, častejšími spontánnymi abortami a eleváciou hladiny FSH. Druhým fenotypom je FXTAS. Základným klinickým prejavom FXTAS je kombinácia intenčného alebo posturálneho trasu a ataxie chôdze a končatín. Okrem toho môžu byť prítomné prejavy parkinsonizmu, kognitívny deficit, periférna neuropatia a autonómna dysfunkcia. V MRI náleze je v T2 vážení typická prítomnosť hyperintenzity v stredných mozočkových stonkoch (MCP sign) a priľahlej bielej hmote v okolí ncl. dentatus, difúzna atrofia mozgu. Liečba je len symptomatická.

Sporadické neurodegeneratívne ataxie s nástupom v dospelosti

Multisystémová atrofia (MSA) je sporadické progresívne neurodegeneratívne ochorenie, ktoré je charakteristické postupným vývojom parkinsonského syndrómu, cerebellárneho syndrómu a autonómnej dysfunkcie. Z patologického hľadiska radíme MSA medzi alfa-synukleinopatie. Prevalencia ochorenia sa odhaduje na 4,4/100 000 obyvateľov. Ochorenie najčastejšie začína v 5. - 6. dekáde, pričom priemerná dĺžka prežitia je 6 - 9 rokov. Ochorenie delíme na dva základné podtypy - pri prevahe parkinsonských prejavov sa označuje ako MSA-P (približne 60 % pacientov) a pri prevahe cerebellárnych prejavov MSA-C (približne 40 % pacientov). Pri parkinsonskom variante MSA v klinickom náleze dominuje progresívna bradykinéza a rigidita, tremor je prítomný menej často ako pri PCH. K vývoju posturálnej instability dochádza pomerne skoro, avšak opakované pády v začiatku ochorenia sú menej časté ako pri PSP. Pri cerebellárnom variante MSA v klinickom náleze dominuje ataxia chôdze a končatín, skandovaná reč a cerebellárne okohybné poruchy. Dysautonómia je

prítomná takmer u všetkých pacientov. U mužov včasne vzniká impotencia (erektilná dysfunkcia). Častá je močová inkontinencia alebo neúplné vyprázdňovanie močového mechúra. Ortostatická hypotenzia vzniká asi u 2/3 pacientov. Časté sú aj iné pohybové ochorenia charakteru dystónie alebo myoklonu, poruchy spánku napr. inspiračný stridor, porucha správania v REM spánku, ronchopatia, pyramídové javy a poruchy prekrvenia končatín.

Diagnóza ochorenia je založená najmä na anamnéze a klinickom náleze. Z pomocných vyšetrení sú využívané ortostatický test, neurozobrazovacie vyšetrenia a v minulosti aj sfinkterové EMG. Pri ortostatickom teste zmeriame pacientovi TK v ľahu a následne meriame tlak 3 minúty po postavení. Za pozitívny sa považuje pokles o 30 torr sTK a 15 torr dTK, bez reaktívneho zvýšenia pulzovej frekvencie. Pri MRI mozgu môžeme v náleze vidieť hypointenzitu putamen, hyperintenzný vonkajší lem putamen („rim sign"), atrofiu cerebella a mozgového kmeňa - na rozdiel od PSP pri MSA dominuje atrofia ponsu a na axiálnych rezoch ponsu v T2 vážení môžeme vidieť krížovitú hyperintenzitu („hot cross bun sign") - obr.

V diferenciálnej diagnostike je potrebné predovšetkým odlíšenie od Parkinsonovej choroby, ktorá sa líši pretrvávajúcou odpoveďou na dopaminergnú liečbu a nebývajú prítomné včasné prejavy autonómnej dysfunkcie a cerebellárne prejavy. Od PSP sa MSA líši neprítomnosťou okohybnej poruchy a demencie. Od iných typov spinocerebellárnej atrofie (SCA) sa MSA líši negatívnou rodinnou anamnézou, negatívnymi genetickými testami a neprítomnosťou autonómnej dysfunkcie. Neexistuje špecifická liečba MSA. Symptomaticky môžeme ovplyvniť parkinsonizmus a autonómnu dysfunkciu. Odpoveď pacientov s MSA na dopaminergnú liečbu je typicky len čiastočná a/alebo prechodná. Pri parkinsonizme sú liekom voľby preparáty levodopy, následne dopamínové agonisty alebo amantadín. Pri orofaciálnej a končatinovej dystónii (nie však pri antecollis) je vhodná liečba botulotoxínom. Pri ortostatickej hypotenzii sú indikované najmä režimové opatrenia - elastické pančuchy, diéta s vysokým obsahom kuchynskej soli, konzumácia jedla častejšie v menšej dávke, zvýšená poloha hlavy pri spaní, vylúčenie antihypertenzívnej liečby a alkoholu. Pri zlyhaní nefarmakologických postupov je možné podávať fludrokortison alebo midodrin. Pri urgentnej inkontinencii je vhodný trospium chlorid alebo oxybutinin, pri neúplnom vyprázdňovaní močového mechúra intermitentná katetrizácia, prípadne zavedenie permanentného močového katétra. Pri ťažkej dysfágii je nutné zavedenie perkutánnej endoskopickej gastrostómie.

Získané ataxie

Alkoholická cerebellárna degenerácia (ACD) je v našich podmienkach najčastejšou príčinou získanej ataxie. Ide o chronické cerebellárne ochorenie, ktoré sa vyskytuje predovšetkým u mužov v strednom veku s anamnézou chronického nadmerného konzumu etylu. V klinickom náleze dominuje predovšetkým ťažká ataxia chôdze a dolných končatín, s relatívnym ušetrením horných končatín, reči a okulomotoriky. Ataxia sa môže vyvinúť rýchlo v priebehu niekoľkých týždňov až mesiacov alebo sa môže vyvíjať pomaly v priebehu dlhšieho časového obdobia. V patogenéze sa uplatňuje toxický efekt alkoholu, ako aj jeho toxického derivátu acetaldehydu a tiež hypovitaminóza B1 vyplývajúca najmä z karenčných dôvodov pri nedostatočnom príjme potravy a zníženej absorpcii vitamínu B1. Wernickeho encefalopatia (WE) je ochorenie s akútnym až subakútnym nástupom spôsobené závažnou hypovitaminózou B1. V klinickom náleze je typicky prítomná ataxia, dvojité videnie, periférna neuropatia a zmätenosť. Pri Wernickeho encefalopatii dochádza po suplementácii vysokých dávok vitamínu B1 k zmierneniu až ústupu klinických ťažkostí. Pri striktnej abstinencii od alkoholu dochádza

zväčša k zmierneniu ataxie, zatiaľ čo pri pokračovaní v nadmernom konzume alkoholu dochádza spravidla k jej zhoršovaniu.

Iné toxické príčiny ataxie. Chronické cerebellárne poškodenie môže byť okrem alkoholu spôsobené aj inými toxickými látkami. Najvýznamnejšie sú dlhodobá expozícia lítiu, fenytoínu, amiodaronu, toluénu, 5-fluorouracilu, cytozín arabinozidu a ťažkým kovom. V liečbe je nevyhnutné okamžité ukončenie expozície, pri akútnej intoxikácii lítiom hemodialýza, pri ataxii spôsobenej 5-fluorouracilom suplementácia vitamínu B1.

Paraneoplastická cerebellárna degenerácia je imunitne sprostredkované degeneratívne ochorenie cerebellárneho kortexu, ktoré môže byť asociované s výskytom takmer ktoréhokoľvek nádoru, najčastejšie s Hodgkinovým lymfómom, malobunkovým karcinómom pľúc a nádormi prsníka a ovária. Diagnózu paraneoplastickej cerebellárnej degenerácie je potrebné zvážiť u každého pacienta so subakútnym nástupom a rýchlou progresiou ataxie, ktorá je definovaná ako vývoj ťažkej ataxie v priebehu 12 týždňov. U väčšiny pacientov vývoj ataxie predchádza detekciu primárneho nádoru. V krvi môžu byť prítomné autoprotilátky anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-mGluR1 alebo anti-Tr. V likvorovom náleze zvyčajne nachádzame znaky zápalu. Nález na MRI mozgu je často nešpecifický, cerebellárna atrofia vzniká až s väčším časovým odstupom. U každého pacienta so suspektnou paraneoplastickou cerebellárnou degeneráciou je nutné bez ohľadu na pozitivitu/negativitu prítomnosti autoprotilátok opakovane pátrať po event. primárnom tumore.

Iné imunitne sprostredkované ataxie. Gluténová ataxia je jedna z možných manifestácií gluténovej senzitivity a zároveň najčastejšie sa vyskytujúca neurologická manifestácia. Podkladom je abnormná imunologická reaktibilita na ingesciu gluténu u geneticky vnímavých jedincov. Ataxia môže byť prítomná aj u pacientov bez typických enterálnych prejavov celiakie. Pacienti s gluténovou senzitivitou sú typicky nositeľmi znakov HLA DQ2 alebo HLA DQ8. Diagnosticky sú prítomné antigliadínové protilátky u približne polovice pacientov so sporadickou formou ataxie, taktiež môžu byť prítomné protilátky proti transglutamináza TG2 a TG6. V prípade pozitivity 1 alebo viacerých protilátok je indikovaná duodenálna biopsia. MRI znaky cerebellárnej atrofie sú prítomné u približne 60 % pacientov. V rámci liečby je indikovaná prísna bezlepková diéta, ktorá zvyčajne vedie k zmierneniu ataxie. Steroid-responzívna encefalopatia asociovaná s autoimunitnou tyreoitídou (Hashimotova encefalopatia) je charakterizovaná subakútnym nástupom kognitívnych zmien, prítomnosťou autoprotilátok proti tyreoperoxidáze (antiTPO) a dramatickou terapeutickou odpoveďou na podávanie kortikosteroidov. Okrem kognitívnej deteriorácie často vidíme aj iné neurologické ťažkosti, ako napríklad ataxiu. Patogenéza ochorenia je nejasná, prítomnosť samotných autoprotilátok anti-TPO pravdepodobne vo vývoji ochorenia nezohráva rolu.

Ataxie pri získaných hypovitaminózach. Ataxia môže v dospelosti vzniknúť pri získanej hypovitaminóze B1, hypovitaminóze B12 a hypovitaminóze E. Hypovitaminóza B12 vzniká typicky pri nedostatku intrinzického faktoru pri ochoreniach žalúdka. V klinickom a laboratórnom náleze nachádzame makrocytovú anémiu, senzorimotorickú polyneuropatiu a subakútnu kombinovanú degeneráciu miechy asociovanú so senzorickou ataxiou. Terapeuticky dlhodobo suplementujeme vitamín B12. K získanej hypovitaminóze E môže dochádzať pri malabsorpcii pri ochoreniach gastrointestinálneho traktu, napríklad pri cystickej fibróze, celiakii, intrahepatálnej cholestáze alebo syndróme krátkeho čreva. Typicky sa prejavuje ataxiou postoja a chôdze, dysartriou a senzorickou neuropatiou. V liečbe sa zvyčajne doživotne suplementuje vitamín E.

Iné sekundárne príčiny ataxie. Ataxia je často zapríčinená inými štrukturálnymi abnormalitami CNS (sclerosis multiplex, vaskulárnymi léziami, primárnymi alebo metastatickými tumormi, infekčnými ochoreniami). Pri týchto ochoreniach je nutné liečiť primárne ochorenie, symptomatická liečba ataxie neexistuje.