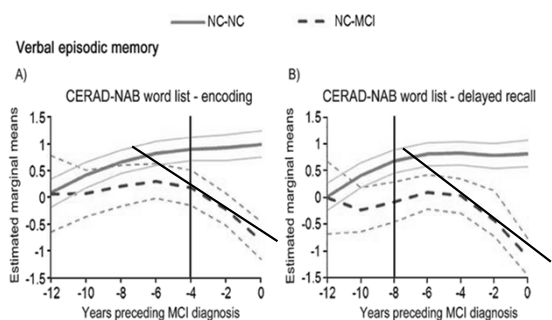


2) Rychlejší pokles?

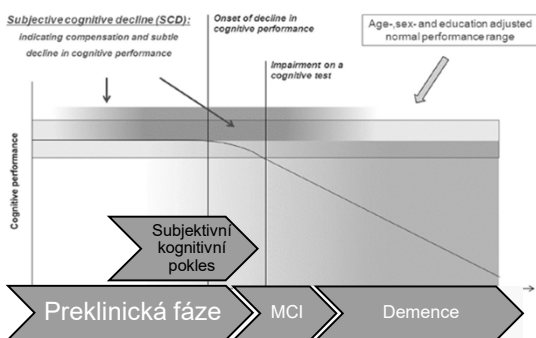


Rentz, 2011

Rychlejší pokles

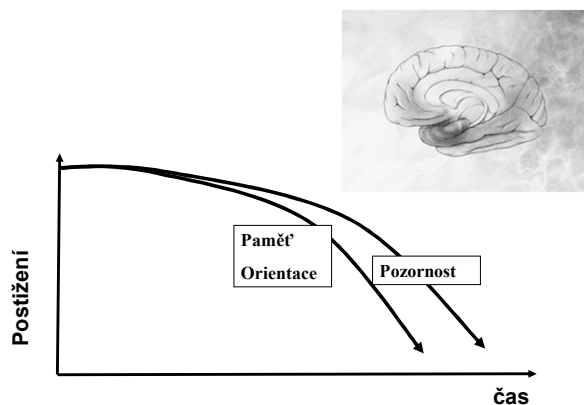


Subjektivní kognitivní pokles - SCD

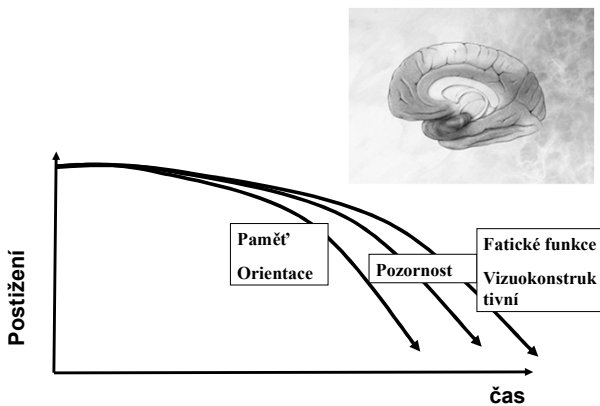


Jessen 2013

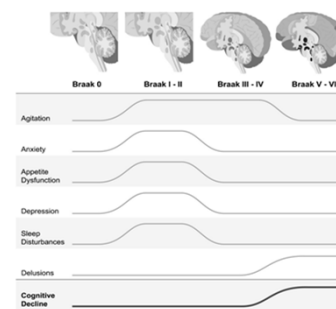
Alzheimerova choroba



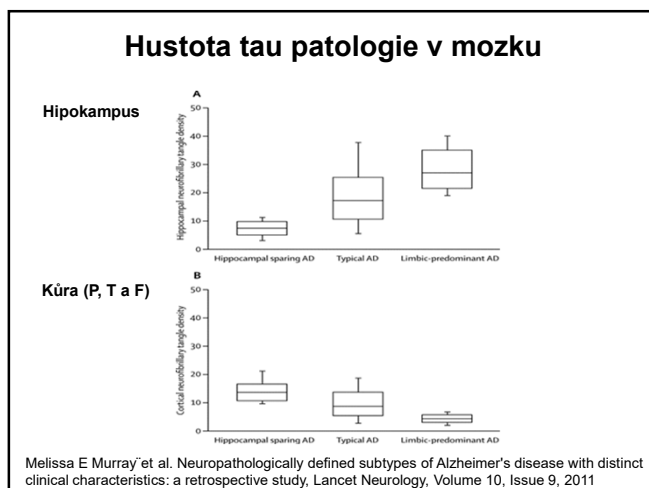
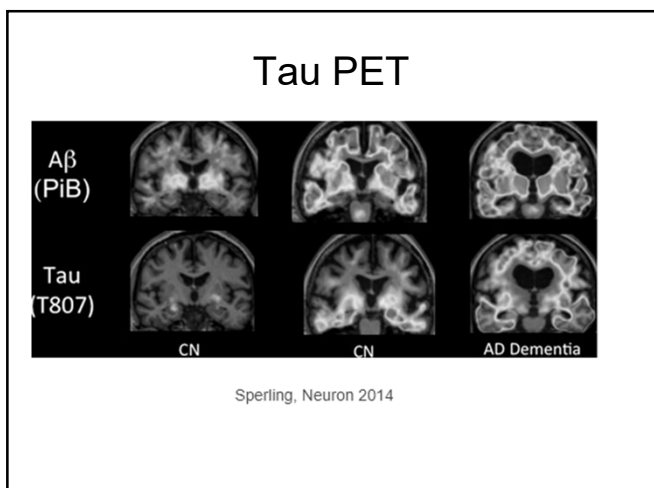
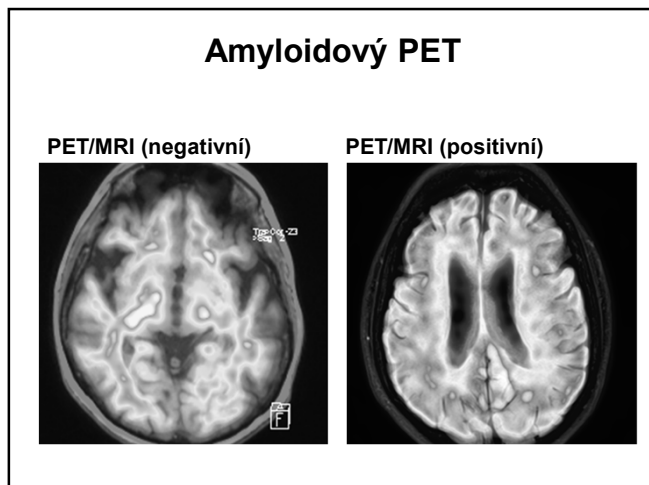
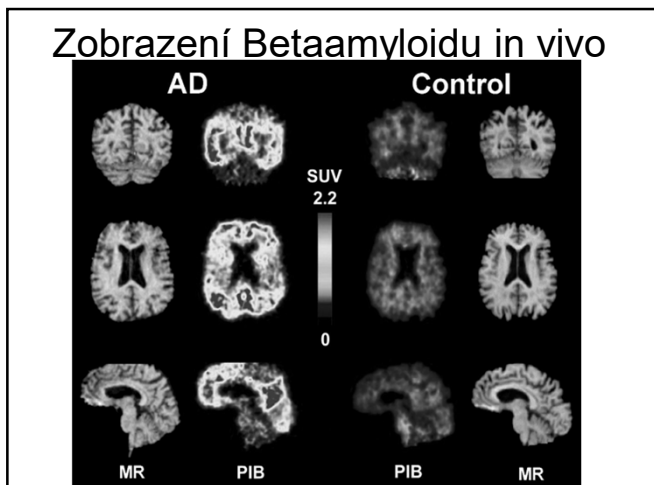
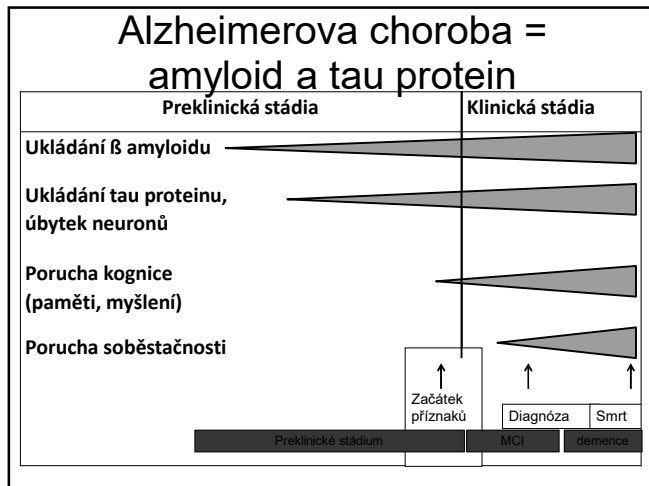
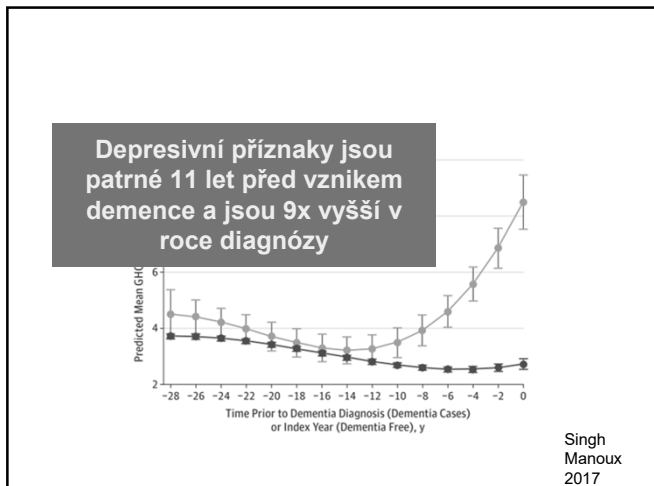
Alzheimerova choroba

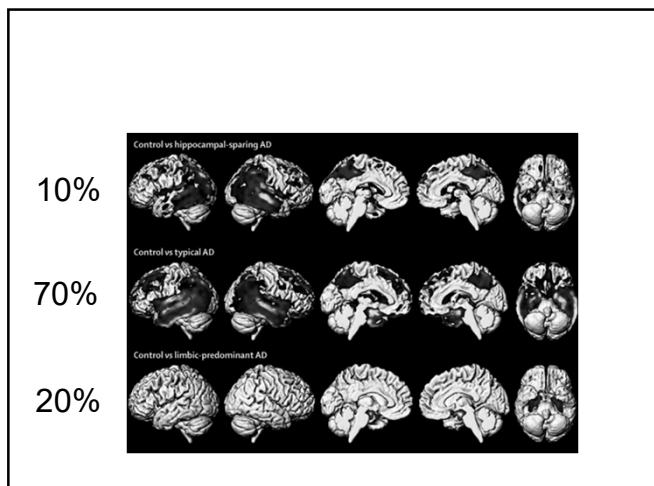


AN = neuropsychiatrické příznaky



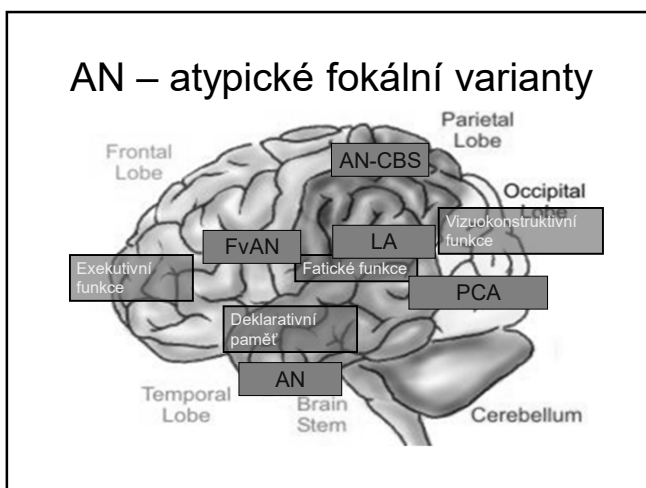
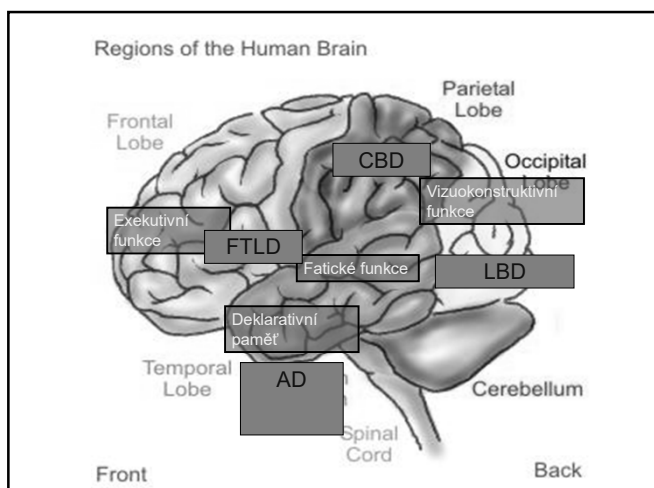
Ehrenberg 2018





Hipokampální varianta asociována s ApoE4 a LOAD

APOE ϵ	Extra hipokampální	Typická	Hipokampální
EOAD (ϵ 4-)	10 (29%)	4 (7%)	1 (2%)
EOAD (ϵ 4+)	8 (24%)	10 (19%)	3 (6%)
LOAD (ϵ 4-)	8 (24%)	18 (33%)	13 (27%)
LOAD (ϵ 4+)	8 (24%)	22 (41%)	32 (65%)



AN - Logopenická afázie

- Non-fluent variant PPA
- Semantic variant PPA
- Logopenic variant PPA

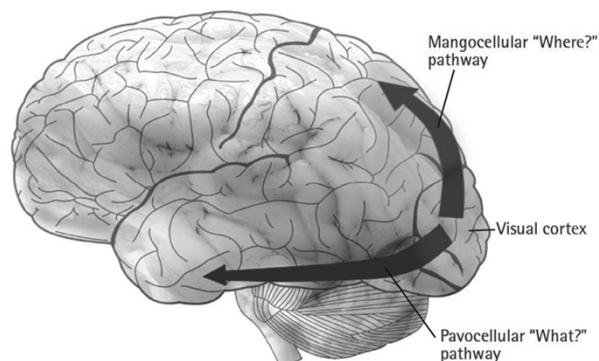
AN - Logopenická afázie

	Sémantická varianta PPA - svPPA	Nonfluentní varianta PPA - nvPPA	Logopenická varianta PPA - lvPPA (varianta ACH)
Hlavní charakteristika poruchy řeči	ztráta významu jednotlivých slov a pojmů – porucha porozumění jednotlivým slovům a porucha pojmenování, porucha obecných znalostí	motorická afázie – řeč velmi namáhavá, porucha artikulace při apraxii řeči. Porucha větné stavby.	dominuje narušená výbavnost slov - anomie, řeč bezobsažná a lehce zpomalená. Bez poruchy větné stavby, bez poruchy artikulace.
Spontánní projev	obsahově prázdná fluentní řeč	jednoduché věty, nonfluentní řeč, agramatismy.	fluentní řeč s chyběním slov.
Parafázie		Částečně fonemické (kolemění slov) i sémantické.	
Opakování	Zachováno	Často poškozeno i u slov.	Porucha opakování jen u vět
Schopnost identifikace předmětů	Výrazně poškozena	Zachována	Částečně poškozena
Maximum neurodegenerace (atrofie na MRI) / porušení na SPECT / hypometabolismus s na glukosovém PET	konvexitu předního temporálního laloku více viděno (atrofie většinou jasně patrná až patologické)	v levé posteriorní insule a přilehlém frontálním kortexu (atrofie zpočátku diskrétní)	parietální lalok více viděno, parietotemporální pomezi.
Neuropatologický substrát	nejčastěji FTLD - TDP	nejčastěji FTLD - tau (vzácněji FTLD-TDP)	Alzheimerova choroba
Možná asociace s motorickými syndromy	může být CBS	často CBS, PSP	může být CBS

PCA - Posteriovní kortikální atrofie

- Syndrom s časným narušením vizuálních funkcí na podkladě neurodegenerace zadních kortikálních oblastí
 - Typicky manifestace mezi 50-60 rokem
 - PCA často atypická prezentace AN
 - PCA může být důsledkem i jiných patologií

Ventrální a dorzální dráha



Varianty PCA

- Dorzální dráha **KDE**= biparietální varianta
 - Neglekt, Bálintův sy (optická ataxie, optická apraxie, simultagnosie)
 - Gerstmanův sy.
- Ventrální dráha **CO**
 - Prosopagnosie, vizuální agnosie
- Vizuální (kaudální, okcipitální)
 - Achromatopsie
 - Korová slepota

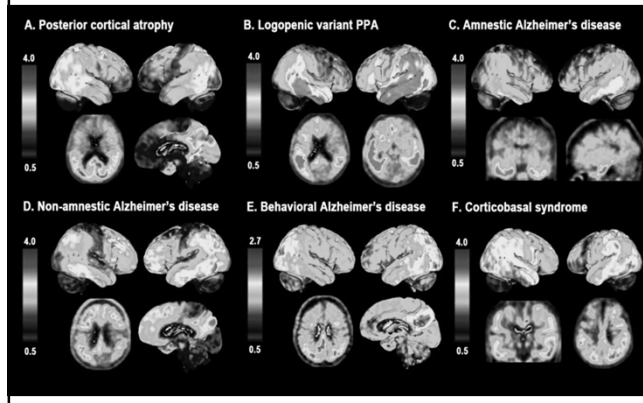
Alzheimerova choroba – frontální behaviorální varianta

- | | |
|------------------------------|----------------------------------|
| • Bv-AN | • bvFTD |
| – Od počátku porucha kognice | – Zpočátku porucha chování |
| – Apatie, iritabilita, bludy | – Desinhibice, asociální chování |
| – Výrazná porucha paměti | – Paměť relativně ušetřena |
| – Dysexekutivní sy výrazný | – Atrfie F |
| – Atrfie TP, méně F | |

AN - dysexekutivní varianta

- | | |
|----------------------------|----------------------------------|
| • Dysexekutivní AN | • bvFTD |
| – Zpočátku porucha kognice | – Zpočátku porucha chování |
| – Poruchy chování v pozadí | – Desinhibice, asociální chování |
| – Přítomná porucha paměti | – Paměť relativně ušetřena |
| – Dysexekutivní sy výrazný | – Dysexekutivní sy výrazný |
| – Atrfie TP, méně F | – Atrfie F |

Tau PET



Fokální varianty a jejich analoga

Varianta	Hlavní příznak	Dif. dg.	Pro AN svědčí
Bv-AN	Apatie, bludy	bvFTD	Není desinhibice ani porucha sociálního citění, začíná poruchou kognice
Dysexek. AN	Dysexekutivní sy	bvFTD	Minimální porucha chování
Logopenická afázie	anomie	Nv-PPA, Sv-PPA	Zachována větná stavba, zachována sématická paměť, porucha deklarativní paměti
Posteriórní kortikální atrofie	Porucha zrakového zpracování	LBD	Méně časté halucinace, specifické příznaky (Bálintův sy, Gerstmannův sy, korová slepota)
AN-CBS	Asymetrická apraxie	CBD	Méně vyjádřený parkinsonský sy., přítomnost poruchy paměti

AN – smíšené formy

A) Vaskulární + degenerativní

B) 2 neurodegenerativní

- Přítomnost inkluzí nesplňující rozsahem kritéria daného onemocnění
- Splňuje neuropatologická kritéria obou onemocnění

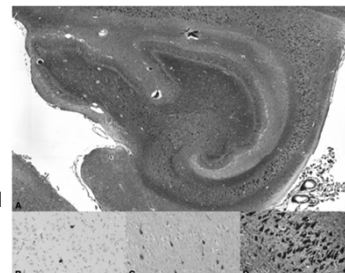
Klinický obraz je výsledkem kombinace obou patologií, často atypický vývoj

Příčina?

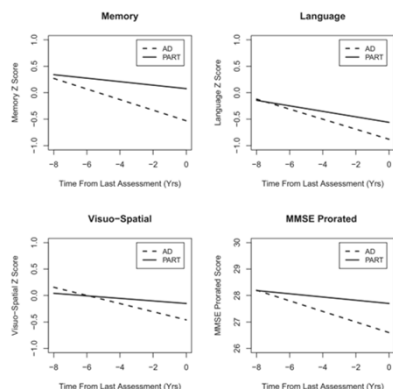
- **Společné rizikové faktory cévní** (DM, hypertenze), **kraniotrauma**
- Společné rizikové faktory **genetické**
- **Vzájemné patofyziologické ovlivnění**

Primary age-related tauopathy (PART)

- Inkluze tau proteinu nerozeznatelné od změn při AN
- Maximum meiotemporálně
- Absence amyloidu beta



PART – klinická manifestace



Závěr

- Alzheimerova choroba je velký chameleon
- Jistotou v diagnostice je tau a amyloid,
 - jejich pozitivita ale nevyloučí komorbiditu



Dg. neurodegenerace za pomoci likvorových a krevnich biomarkeru

Martin Vyhnalek

Centrum pro kognitivni poruchy a Neurologicka klinika dospelych,
2. LF UK a FN Motol

Iceland
Liechtenstein
Norway grants

Biomarkery AD demence x kontroly

	Sensitivita	Specificka	Zmena oproti kontrolam
Aβ42	77%	79%	0,5x ↓
Tau	79%	88%	2x ↑
P-Tau181	78%	81%	3x ↑
Kombinace	89%	86%	

Mattson JAMA 2009

Predikce konverze z SCD do MCI/demence

Aβ42

HR = 16

AB42	Numbers entering interval:
>550 ng/l	108 107 35
<550 ng/l	20 17 5

tau

HR = 6

tau	Numbers entering interval:
<375 ng/l	108 105 33
>375 ng/l	20 19 7

Van Harten, 2013

Diagnoza Alzheimerovy choroby

NINCDS-ADRDA kritéria

Modifikovana NIA-AA kritéria

ATN klasifikace

Klinicka dg., vyš. likvoru k vyloučení jiné etiologie

Biomarkery potvrzují diagnozu, MCI due to AD, preklinická AN

Biomarkery definovana

McKhann 1984

McKhann 2011, Albert 2011

Jack 2016

Standardizace odběru a zpracování

- Preanalytická fáze:
 - **PP zkumavky** – malý objem, plně
 - Centrifugace během 1h
 - Uskladnění v -80 °C (-20 °C do 2 měsíců)

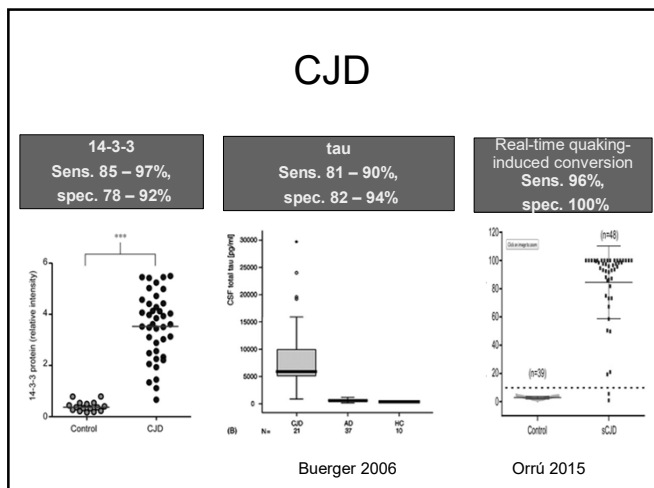
Buchhave et al. Arch Gen Psychiatry 2012

Bojíte se lumbální punkce?

Postpunkční bolesti hlavy: 9%

Vyžadující hospitalizaci: 0,7%

Duits, Alzheimer disease and dementia, 2015



Parkinsonova choroba

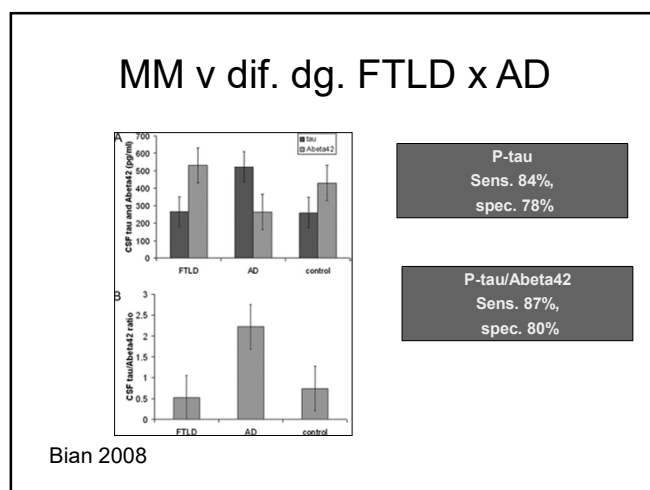
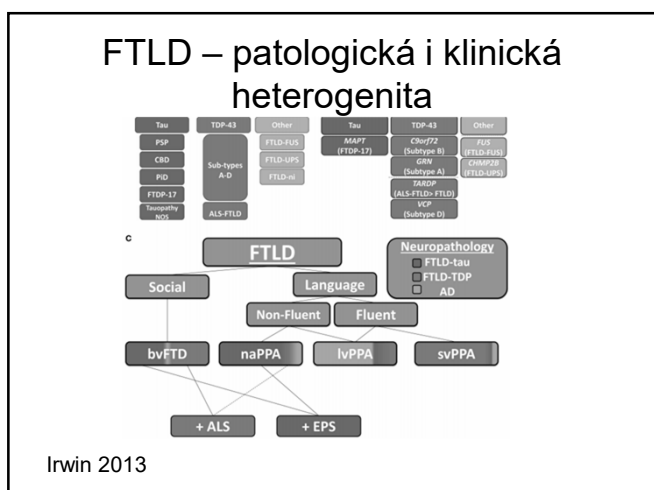
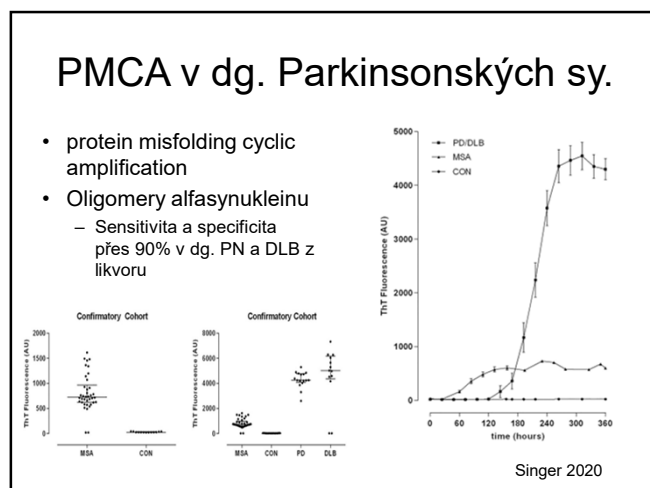
- Specifické markery (α synuklein, DJ-1) – významně rozdílné avšak klinicky nepoužitelné
- Triplet
 - Vysoká senzitivita a specificita tripletu u m. Parkinson bez demence
 - Střední senzitivita a specificita u LBD či m. Parkinson s demencí – často smíšená patologie

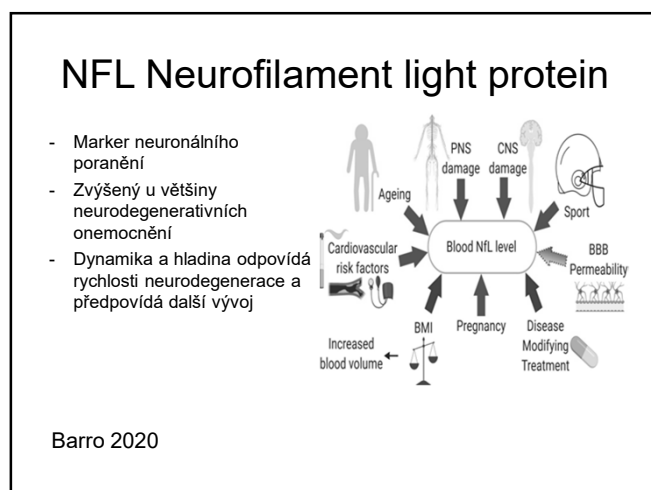
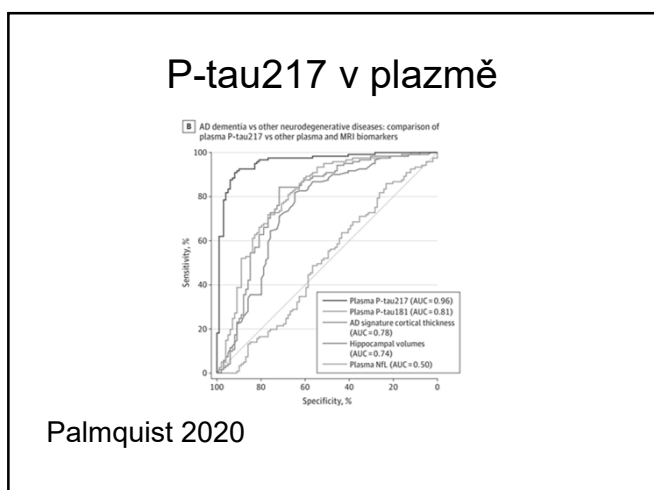
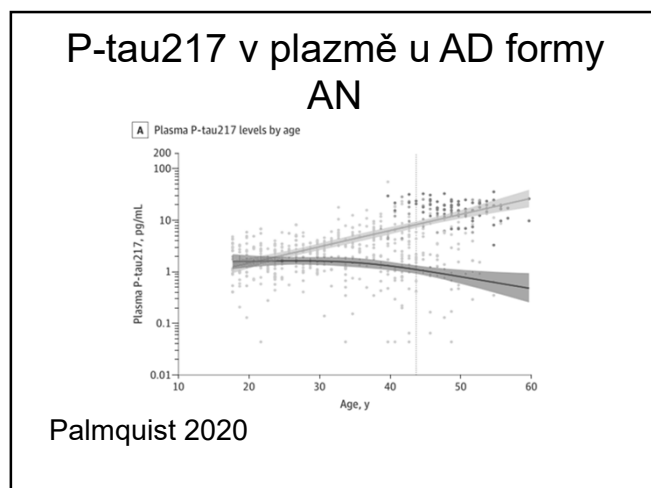
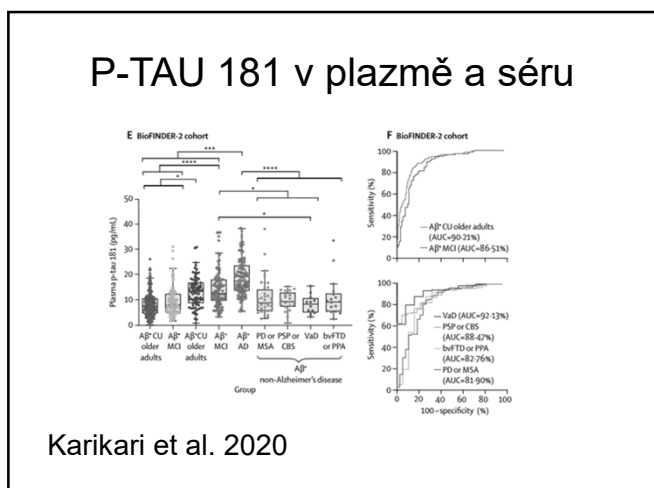
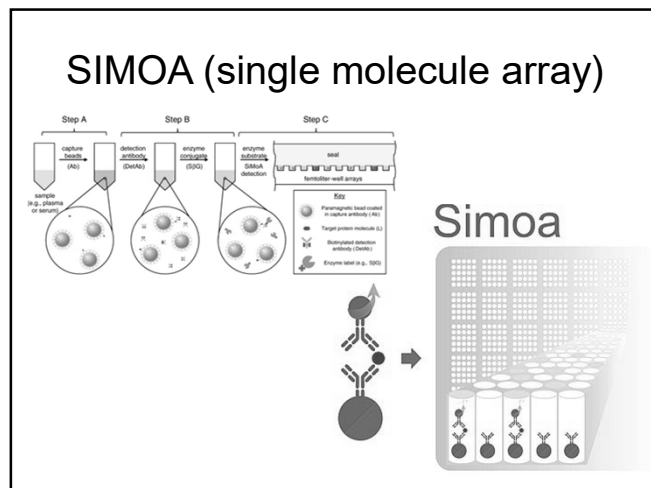
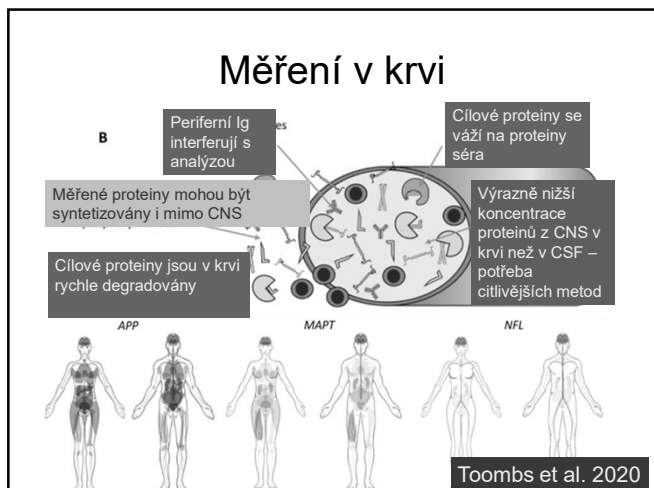
Metody zaměřené na detekci změn konformace proteinů

- Malé objemy a koncentrace
- Dg.
 - prionových onemocnění,
 - synukleinopatií
 - TDP patologie

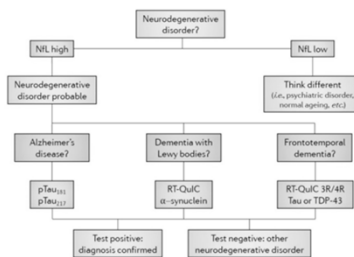
Real time monitoring of amyloid formation

Singh S & DeMarco ML. In vitro conversion assays diagnostic for neurodegenerative proteinopathies. Journal of Applied Laboratory Medicine. 2020;5(1):142-157.





Biomarkery v krvi a v likvoru



Solje 2021

Závěr:

- Tripleť v mozkomíšním moku
 - zlatý standard v biochemické diagnostice AN,
 - určení rizika progresu a konverze do demence
- Biomarkery z krve:
 - PTAU 181 a PTAU 217 citliví a specifické pro AN
 - NFL – citliví marker neurodegenerace
- Nové metody zaměřené na detekci změny konformace – dg. synukleinopatií, prionových onemocnění

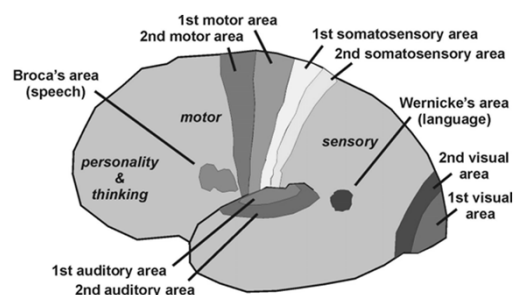
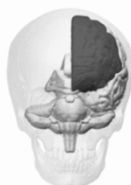
Problémy

- Invazivita LP
- Existence smíšených patologií
- SIMOA a PMCA zatím nejsou rutinně dostupné

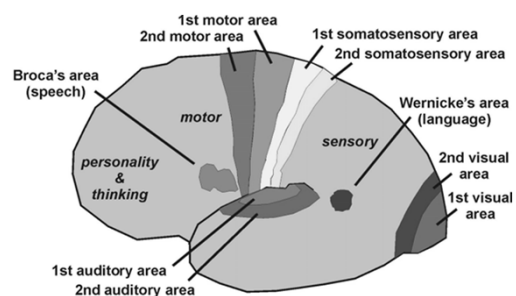
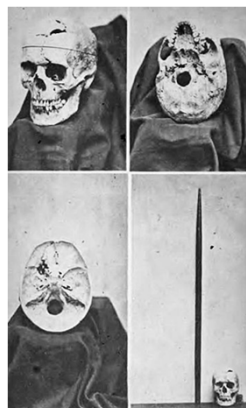
Frontální sy. – bed side vyšetření

Martin Vyhnálek

Centrum pro kognitivní poruchy,
Neurologická klinika dospělých
UK, 2. lékařské fakulty a FN
Motol



Phineas Gage



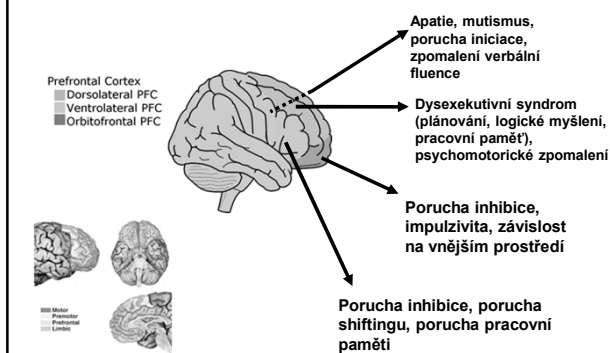
Exekutivní funkce

- Rychlost
- Pozornost
- Strategie a logické myšlení
- Naplánování akce
- Provedení
- Reakce na změnu podmínek
- Zpětná vazba

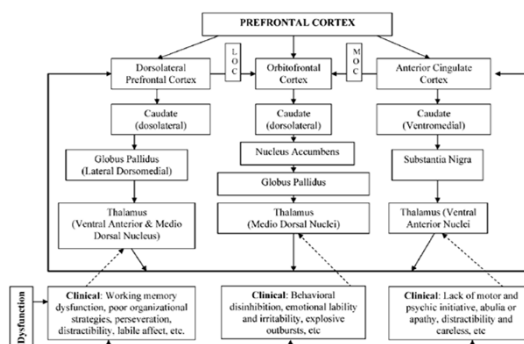
Frontální behaviorální syndrom

- Porucha iniciace - Apatie
- Porucha inhibice chování a stabilizace nálady
 - Desinhibice
 - Echolálie
 - Perseverace
 - Hyperoralita
 - Utilizační chování
 - Emoční labilita, spastický pláč

Různé tváře frontálního syndromu



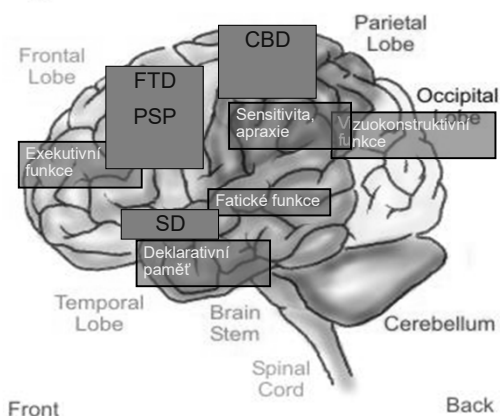
Kognitivně behaviorální okruhy bazálních ganglií



Subkortikální demence

- Demence způsobená poruchou bazálních ganglií, mozečku a jejich spojů
 - Dyskonexe FRONTO subkortikálních spojů
 - Psychomotorické zpomalení
 - Poruchy pozornosti
 - Apatie, deprese – zhoršuje výkon v testech
 - Porucha procedurální paměti
 - Porucha deklarativní paměti normalizována nápovědou
- Není přítomna:** afázie, dyskalkulie, apraxie, agnosie – specifické známky kortikální léze

Regions of the Human Brain



červená žlutá modrá
modrá zelená červená
červená žlutá zelená
zelená červená žlutá

MMSE? Ne!

1. ORIENTACE

Jaký den v týdnu je dnes?

Kolikátého je dnes? Jaké je dnes datum?

Který měsíc v roce je nyní?

Který rok je nyní?

Jaké je nyní roční období?

Ve kterém státě jste?

Ve kterém městě jste?

Jak se jmenuje tato nemocnice (léčebnické zařízení)?

Ve kterém pochodí se nacházíte?

2. ZAPAMATOVÁNÍ

Bezprostřední reprodukce tří předmětů: citrón lopata

klíč

balónek

3. POZORNOST A POČÍTÁNÍ

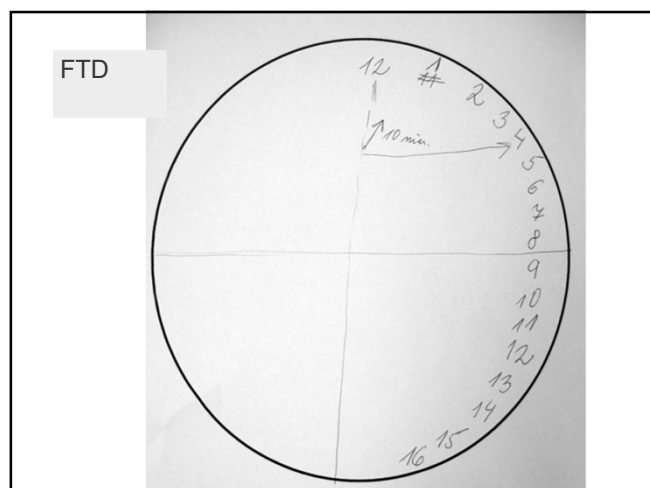
Opakované odečítání čísla 7 od čísla 100

nebo bláskování slova POKEM pospátku

100	M	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
93	R	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
86	K	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79	O	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72	P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Test hodin

- Zde máte ciferník hodin, nakreslete mi dovnitř čísla, jako by to byly hodiny.....
- Teď mi nakreslete ručičky jako kdyby bylo za deset minut čtyři.....



Frontal assesment battery

- Maximum 18 bodů
- Cca 90% sensitivita pro odlišení FTLD od norem

FAB - konceptualizace

Frontal Assessment Battery – Baterie frontálních funkcí
FAB (Dubois et al. 2000)

Datum: _____
Jméno pacienta: _____

1. Podobnosti

Jestliže pacient odpoví úplně špatně (« Ty dva se nicím nepodobají ») či částečně špatně (« Oba mají slupku ») poskytnete nápodvědu: « Banán i pomeranč jsou ovoce. » Za tuto část nepočítejte bod, v dalších bodech již nepomáhejte

Co mají společného : _____

Banán a pomeranč (ovoce) _____
Stůl a židle (nábytek) _____
Tulipán, růže a sedmikráska (květiny) _____

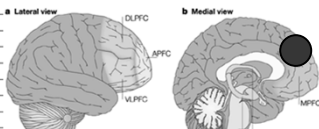
Počet správných odpovědí : _____

FAB – mentální flexibilita

2. Verbální fluence (slova od K)

« Řekněte mi co nejvíce slov, která začínají na písmeno P. Nesmíte říkat vlastní jména. Jestliže pacient nezačne během 5s řekněte: « například kostel » Jestliže pacient nezareaguje během dalších 10s řekněte: « Jakékoli slovo od písmene K. » Na celý úkol je 1 minuta.

1	11	21
2	12	22
3	13	
4	14	
5	15	
6	16	
7	17	
8	18	
9	19	
10	20	



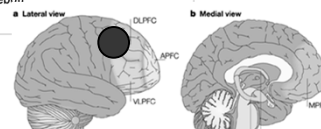
Méně než 3 slova	0	
3 - 5 slov	1	
6 - 9 slov	2	

FAB –programování motorických vzorců

3. Lurijova sekvence (programování)

Sledujte, co dělám... Vyšetřující sedí naproti pacientovi a provádí 3x po sobě levou rukou motorickou sekvenci « Pěst – hrana ruky – dlaně », « Dělejte pravou rukou totéž, co já. Nejdříve se mnou a poté sám. Vyšetřující provede sekvenci 3x s pacientem a pak řekne: « Nyní pokračujte sám. »

- 0 = není schopen provést správně 3 sekvence za sebou a to ani s pomocí vyšetřujícího
- 1 = není schopen sám, ale provede správně 3 sekvence za sebou s pomocí vyšetřujícího
- 2 = může provést správně sám alespoň 3 sekvence za sebou
- 3 = může provést správně sám 6 sekvencí za sebou



Citlivost k interferenci a inhibice

4. Konfliktní pokyny (citlivost k interferenci)

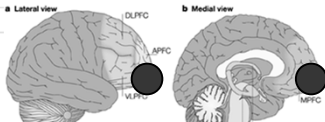
« Jestliže udeřím jednou, udeřte dvakrát. » Abyste si byli jisti, že pacient pochopil instrukce proveďte 3x cvičení : 1-1-1. « Když udeřím dvakrát, udeřte jednou. » Abyste si byli jisti, že pacient pochopil instrukce proveďte 3x cvičení : 2-2-2. Vyšetřující provede poté následující sérii: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

- 0 = udeří alespoň 4x za sebou stejně jako vyšetřující
- 1 = více než 2 chyby
- 2 = 1 nebo 2 chyby
- 3 = bez chyb
- 9 = odmítl provést

5. Go / no go (inhibice)

« Jestliže udeřím jednou, udeřte jednou. Abyste si byli jisti, že pacient pochopil instrukce proveďte 3x cvičení : 1-1-1. « Když udeřím 2x, neudeřte vůbec. » Abyste si byli jisti, že pacient pochopil instrukce proveďte 3x cvičení : 2-2-2. Vyšetřující provede poté následující sérii: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

- 0 = udeří alespoň 4x za sebou stejně jako vyšetřující
- 1 = více než 2 chyby
- 2 = 1 nebo 2 chyby
- 3 = bez chyb

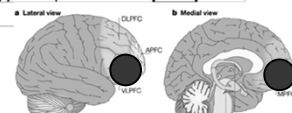


Adherence k prostředí

6. Adherence k prostředí

Vyšetřující sedí před pacientem. Pacient si položí ruce na kolena dlaněmi nahoru. Vyšetřující bez toho aniž by cokoli řekl a aniž by se díval na pacienta umístí své ruce do blízkosti rukou pacienta a dotkne se pacientových dlaní, aby viděl, jestli mu pacient sevře ruku. Jestliže mu pacient sevře ruku, řekne vyšetřující : « Tentokrát mě neuchopujte ruce. » a zkusi to ještě jednou.

- 3 = neuchopí ruku vyšetřujícího
- 2 = váhá a ptá se, co má dělat
- 1 = sevře bez váhání ruku vyšetřujícího
- 0 = sevře ruku vyšetřujícího i když mu bylo řečeno, aby ji neuchopoval



FAB test - shrnutí

- Maximum 18

	věk	mmse	fab
kontroly	58±14	28,9	17,3±0,8
FTD	60±8,5	20,7±6,3	7,7±4,2
PSP	66,9±7	26,2±3,7	8,5±3,4
CBD	67,4±8,1	26,4±3,8	11,0±3,7
PD	59,4±12,9	28,0±1,9	15,9±3,8

Genetické vyšetření hereditárních ataxií

praktický postup ve světle evropských doporučení

Martin Vyhnálek

Centrum hereditárních ataxií,
Neurologická klinika 2. LF UK a FN
Motol

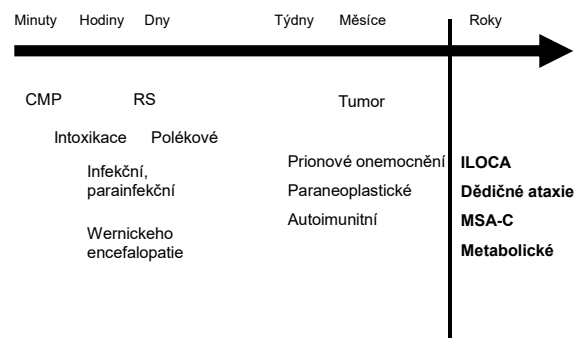


Časté neurogenetické choroby

- CMT dědičné neuropatie 1: 2 500 ~ 35-40: 100 000
- Syndrom Fragilního X 1: 4 000 mužů 16-25: 100 000
1: 6 - 8 000 žen 12-15: 100 000
= v populaci ~ 20: 100 000
- Myotonické dystrofie (DM) 1: 8 000 12: 100 000
- Huntingtonova choroba 1: 15 000 3-7: 100 000
- AD ATAXIE (AD SCA) 1: 20 000 1-5: 100 000
- Friedreichova ataxie (FRDA) 1: 25 000 2-4: 100 000
- SBMA (Kennedyho nemoc) 1: 40 000 2: 100 000

- Jak poznat mozečkový syndrom
- Autozomálně dominantní SCA
- FRDA – nejčastější ataxie
- Hereditární spastická paraparéza
- Sekvence genů na míru
- NGS – jak přečíst genom
- Hereditární ataxie staršího věku
- Centrum hereditárních ataxií – nové možnosti diagnostiky a léčby

(Sub)akutní ataxie = získaná



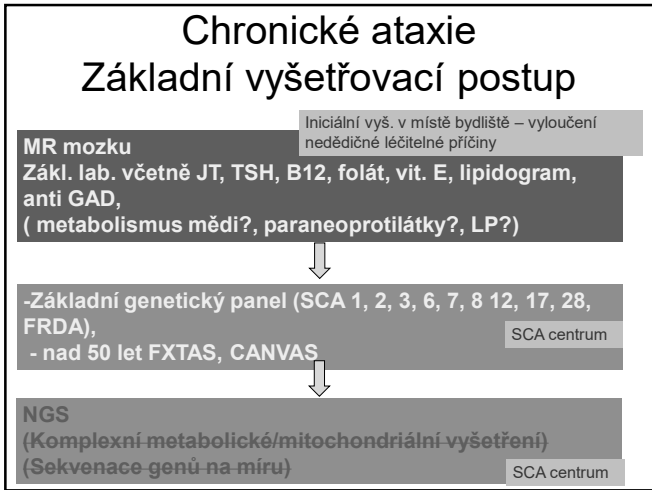
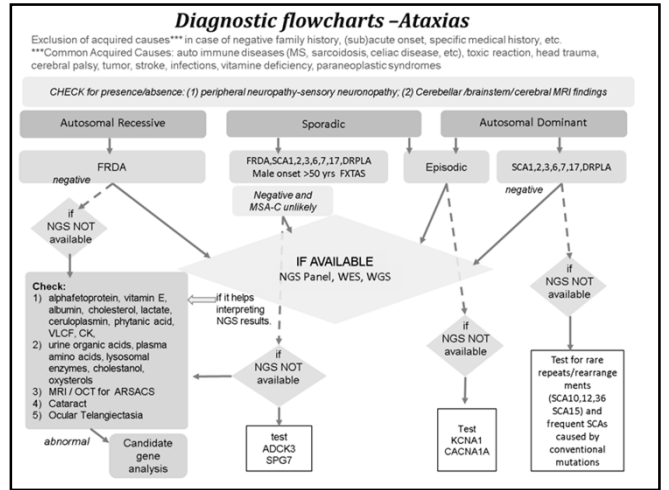
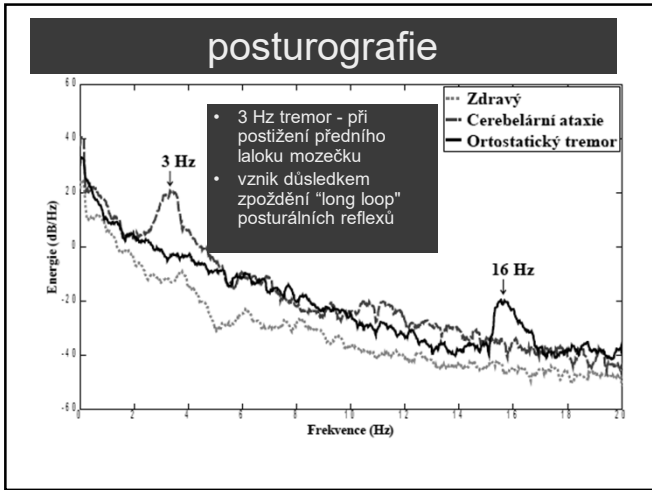
Jedná se o mozečkový sy?

	Mozečkový syndrom	Senzitivní ataxie	Astázie abázie
Báze	Rozšířená	0	Rozšířená
Stoj spatný	Titubace, lehké zhoršení v Rombergu	Stabilní, v Rombergu pád	Fobická komponenta ++, posturální instabilita
Rychlost chůze	+/-	Pomalá	Velmi zpomalená
Délka kroku	Nepřavidelná délka i časování	Pravidelná	Velmi zkrácená, pietinace
Otočky	Instabilita	V normě	Výrazné rozložení
Pády	Zřídka	Často	Často
Subj. Pocit	Opilost	Necitlivost DK	Pocit na spadnutí

Co dále pomůže?

Hledat další složky cerebelárního sy:

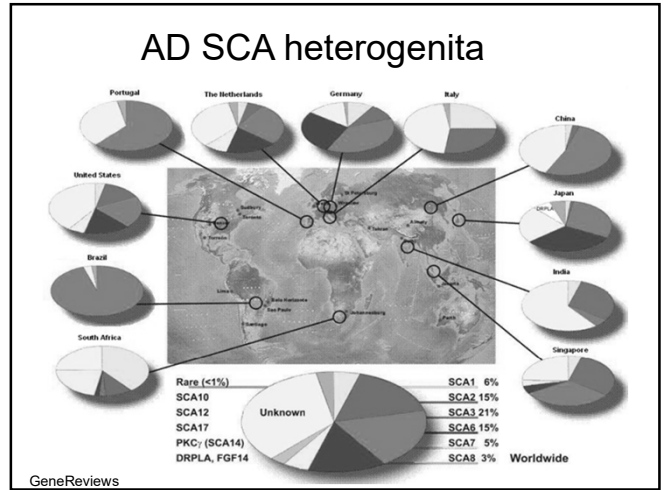
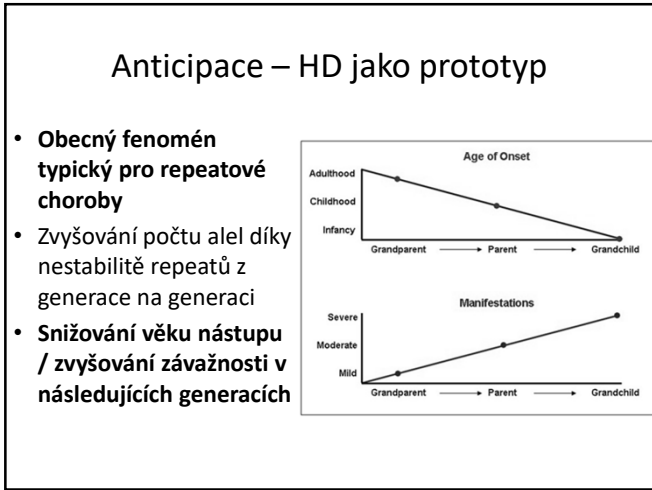
- poruchy očních pohybů:
 - Downbeat nystagmus
 - Pohledový nystagmus
 - Rozpad plynulých sledovacích pohybů
 - Sakadická dysmetrie
 - Rebound nystagmus, periodický alterující nystagmus
 - Dysmetrii HK / DK s intenčním třesem, adiadochokinesu
 - Hypotonii
 - Dysartrie – explosivní, nepřavidelná řeč
- Komplementární vyšetření:
- ENG (elektronnystagmografie) – centrální nález,
 - Posturografie – charakteristický 3Hz tremor



AD SCA

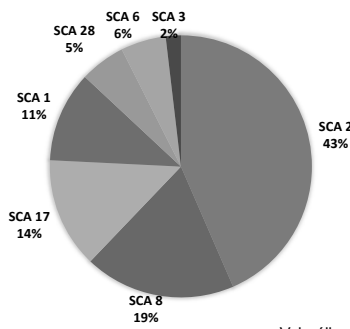
- Nástup 30 – 50 let
- Progressivně se horšící mozečkový sy.
- Často postižení dalších částí nervového systému

MUTATIONAL MECHANISM	LOCUS	GENE
Coding CAG repeat expansion		
SCA1	6p22.23	SCA1
SCA2	10q23.31.1	SCA2
SCA3	14q24-qter	SCA3/MDJ
SCA6	19p13	CACNA1A
SCA7	3p12-21.1	SCA7
SCA17	6p27	TBP
Non-coding repeat expansion		
SCA12 (CA2)	5q11-13	PRPF20B
SCA9 (CTG)	13q21	SCA9
SCA10 (ATTCT)	22q13-qter	SCA10
SCA36 (GGCCCTG)	22q13	MDPM6
Other mutations		
SCA5	11q13	SPF200
SCA11	15q14	TTBK2
SCA13	19q13	KOCS3
SCA14	19q13.4-qter	PRKCG
SCA10/98	3q26	JPH1
SCA19	10q11-21	KOCS2
SCA21	1q36	TMEM40
SCA23	22q12.3-13	POW1
SCA28	19q13.3	HFF2
SCA27	13q34	FGF14
SCA28	18p11.22-11.2	AFGL2
SCA31	6p22	TCF12/4
SCA34	8q14	ELOVL4
SCA35	22q13.12-2	TGAB8
SCA38	9p12	ELOVL5
SCA40	16q25	COX6C
SCA41	4q27	TRPC3
SCA42	17q21	CACNA1G
SCA43	3q25	MAR
SCA44	8q24	GRM7
SCA45	5q22	FAT2
SCA46	19q13	PLD3
SCA47	10q36	PUM1
SCA48	16p13	STUB1



Relativní zastoupení AD SCA v ČR

(n=136)



Vyhnálková et. al. 2022

FRDA

Genetika

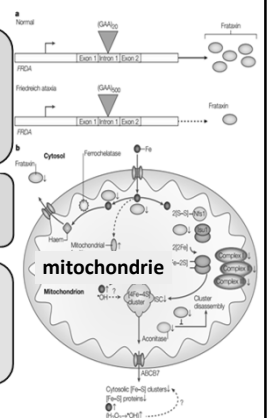
- AR
- Frataxin gen (*FXN*), chr. 9
- GAA repeat v intronu
- Normální alely < 33 GAA, FRDA: 66 – 1700 GAA
- Není anticipace

Prevalence

- Nejčastější dědičná ataxie
- 2-4: 100 000
- přenašeči 1: 60-100

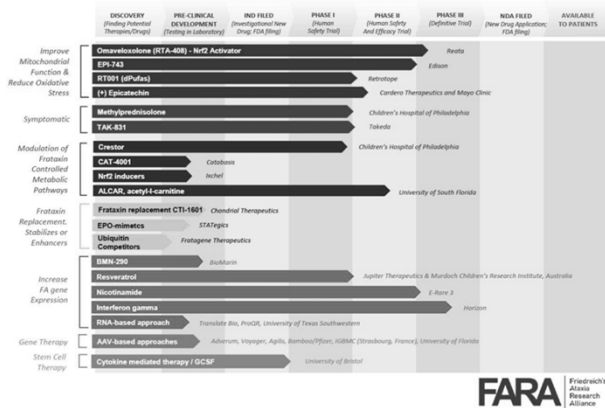
Klinika

- Ataxie + pyramidový sy při degeneraci míšních dráh
- Kardiomyopatie, skoliosa, pes cavus
- Diabetes mellitus



Gatchel and Zoghbi, Nat Rev Genet 2005

FRIEDREICH'S ATAXIA TREATMENT PIPELINE

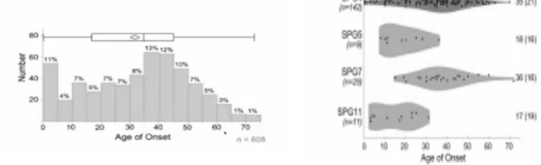


FARA Friedrich's Ataxia Research Alliance

Hereditární spastická paraparéza (HSP)

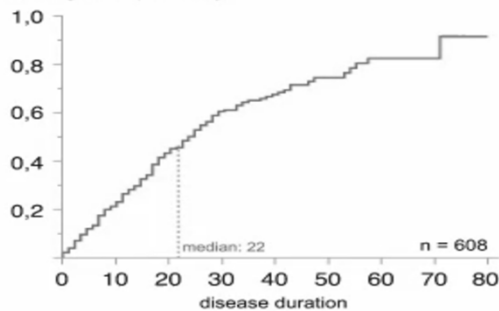
Pomalou progredující pyramidový sy. s predominancí a začátkem na DK bilat. Možná kombinace s mozečkovým sy., sy. zadních provazců....

Age of onset distribution

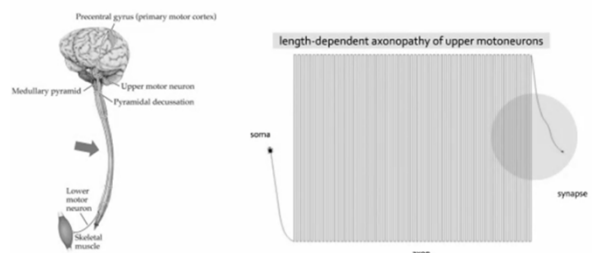


HSP = pomalá progrese
potřeba opory až za 22 let!

walking aid dependency



HSP = axonopatie



Dif. dg. HSP

Exclusion of secondary causes (structural, inflammatory, metabolic) and diagnostic biomarkers

MRI brain and spinal cord
CSF (consider): white cell count, oligoclonal bands
Lab parameters (consider, non-exhaustive):
 - Acylcarnitine profile and carnitine (lipid metabolism disorders)
 - Ammonia (hyperammonemia and HHH),
 - Arylsulfatase A (metachromatic leukodystrophy),
 - Biotinidase activity (biotinidase deficiency),
 - Cholestanol/urinary bile alcohols (cerebroretendous xanthomatosis)
 - Cholestanic acid, phytanic acid, pristanic acid, piperolic acid, docosahexaenoic acid, plasmalogens (peroxisomal disorders),
 - Copper/coenzyme/plasma/zinc/24h copper and zinc excretion in urine (copper deficiency),
 - Folic acid (folate deficiency),
 - Galactosylceramidase (Krabbe disease),
 - HTLV-1 (tropical spastic paraparesis), HIV (HIV myelopathy),
 - 25-/27-Hydroxycholesterol (SPGS),
 - Lactate, pyruvate (mitochondrial disorders, disorders of gluconeogenesis/pyruvate metabolism and others)
 - Plasma amino acids (disorders of amino acid metabolism),
 - Treponema pallidum (neuroborreliosis),
 - Urea organic acids (organic acidurias),
 - VDRL/RPR (neurosyphilis),
 - Very long chain fatty acids (adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy, peroxisomal disorders),
 - Vitamina B12/homocysteine/methylmalonic acid (vitamine B12 deficiency),
 - Vitamine E (vitamine E deficiency),
Other tests (consider):
 - Optical Coherence Tomography (OCT), electroretinography, EMG, evoked potentials
History of toxic exposure: nitrous oxide, heroin, cassava root (Konzo), grass pea (neurolethyrism), radiation, clozapine, organophosphates, intrathecal or intravenous chemotherapy (e.g. methotrexate, cytarabine, cisplatin, cladribine, carmustine, TNF antagonists), portosystemic shunting in liver cirrhosis (hepatic myelopathy)

Chronické ataxie Základní vyšetřovací postup

MR mozku

Zákl. lab. včetně JT, TSH, B12, folát, vit. E, lipidogram, anti GAD, (metabolismus mědi?, paraneoprottilátky?, LP?)

Iniciální vyš. v místě bydliště – vyloučení nedědičné léčitelné příčiny

-Základní genetický panel (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8 12, 17, 28, FRDA),
- nad 50 let FXTAS, CANVAS

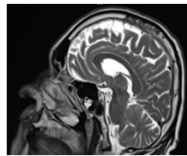
SCA centrum

NGS – next generation sequencing
(Komplexní metabolické/mitochondriální vyšetření)
(Sekvenace genů na míru)

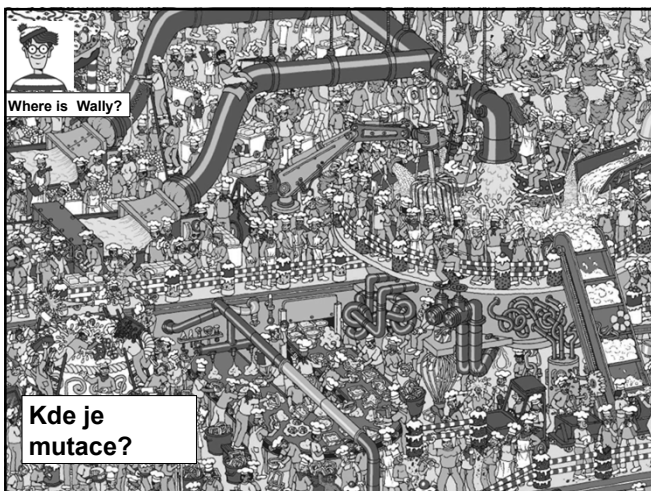
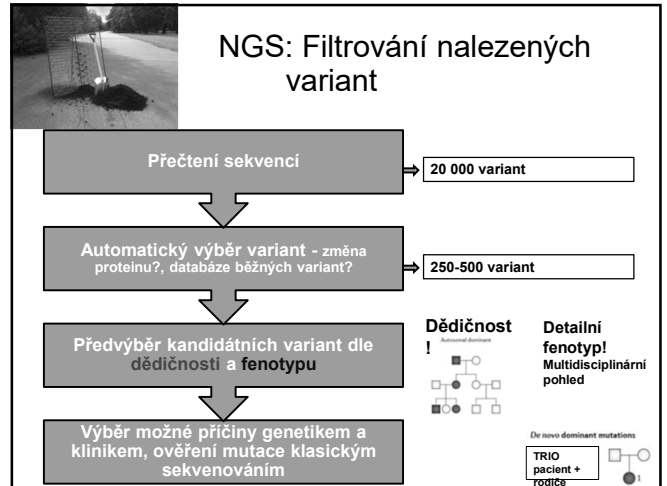
SCA centrum

NGS - Whole exome sequencing

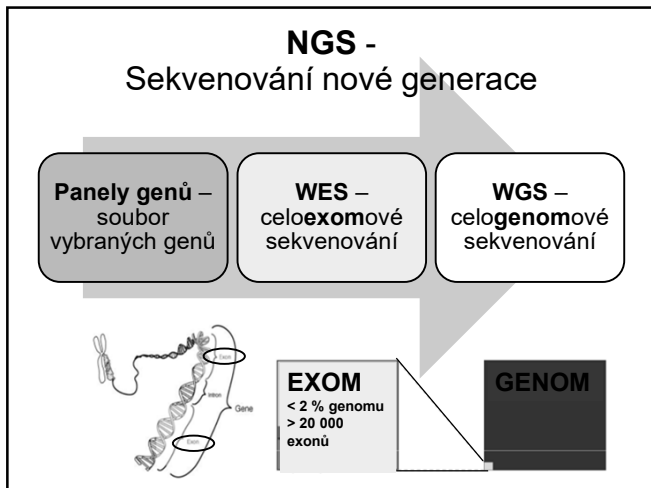
- Rychle progredující ataxie od 57 let věku, dysartrie, v 60 letech nechodící, v 61 letech umírá,
- Obdobné obtíže u otce (smrt během 3 let v 60 letech) a u dcery úmrtí v 38 letech
- Základní panel SCA negativní



NGS: Filtrování nalezených variant



- Mutace v genu pro PRNP pro102leu
- Potvrzeno neuropatologicky
- **Gerstmann Sträussler Scheinker**
 - Prionové onemocnění
 - Dominuje ataxie, dysartrie nikoli porucha kognice
 - Variabilní začátek 20 – 60 let
 - **Incidence 1:100 000 000?, dalších 7 případů v ČR!**



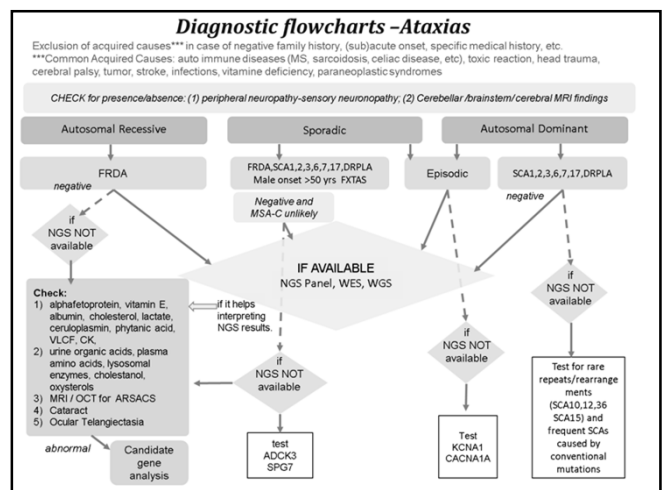
- ## NGS umí vyšetřit:
- **Všechny geny či skupinu genů najednou**
 - výhoda u geneticky heterogenních onemocnění
 - **Geny, na které klinik v rámci dif. dg. iničiálně nepomyšlí**
 - velmi vzácná onemocnění
 - atypický klinický obraz
 - **Geny, jejichž analýza není rutinně zavedena**
 - **Možnost opakovaných analýz uložených dat**

- ## NGS nemusí dát odpověď...!
- **NGS nezachytí:**
 - Repeaty (problém u SCA, CANVAS, FRAXA!), delece, inserce, chromosomové přestavby
 - mutace mimo exony či testované geny
 - **Zůstává příliš mnoho kandidátních variant...**
 - **Nezachycení varianty pro nedostatečné pokrytí**
 - **Nesprávná interpretace varianty, varianty nejasného významu...**
 - **Nepřesná klinická či genealogická data...**

- ## NGS - podmínky úspěšných nálezů:
- Pečlivý a uvážlivý výběr rodin
 - Dokonalá příprava dat
 - Intenzivní spolupráce genetiky a ostatních klinických oborů
 - Realistická očekávání

Nemoc	Gen	Klinický obraz	Laboratorní vyšetření	Terapie
AVED	TTPA	FRDA	vit. E	vitamin E
Abeta lipoproteinemie	MTP	FRDA + steatorrhea, atypická retinitis pigmentosa, anémie (akantocytóza)	↓ vitamin E, ↓ celkový cholesterol, VLDL a LDL, absence beta lipoproteinů akantocytóza	vitamin E
Refsumova choroba	PHYH; PEX7	ataxie + trias: retinitis pigmentosa, neuropatie, ichtyóza	↑ kyselina fytanová v séru	dietní restrikce kyseliny fytanové
CTX	CYP27A1	demence, spasticita, průjem, xantomy, ataxie	↑ cholesterol a žlučové kyseliny v plazmě	chenodeoxycholová kyselina
NPC	NPC1, NPC2	kognitivní a psychiatrické projevy, ataxie, dystonie, paréza vertikálního pohledu, kataplexie	↑ lysosfingomyelin v plazmě	Miglustat
Wilsonova nemoc	ATP7B 1 : 30 000	dysartrie, dystonie, tremor, parkinsonský syndrom, ataxie přítomná, ale nedominuje	↓ ceruloplasmin v séru ↑ odpady Cu v moči	Penicilamin
Deficit CoQ10	COQ geny	mitochondriální encefalopatie like, ataxia	Hl. CoQ10 ze svalové biopsie	CoQ10

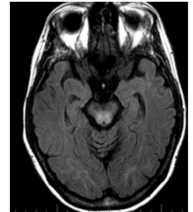
Vyháňková 2019



Chronická ataxie po 50 letech věku

Rok progredující třes, instabilita a dysartrie – m. Wilson

- Žena 57 let
- Rok pomalu progredující třes HK bilat, hlavy,
- dysartrie, lehká instabilita
- V minulosti jaterní léze

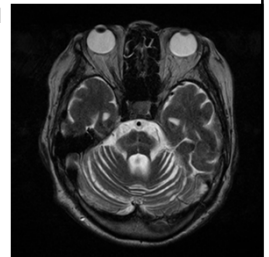


Chronická ataxie po 50 letech věku

- **MSA-C** (+Parkinsonský sy, dysautonomie)
- Sporadická ataxie – ILOCA (Idiopathic late onset ataxia)
- **SCA** s hraničním počtem repeatů
- **FXTAS**
 - muži, prominentní **třes**, hypersignál v mozečkových penunklech
- **CANVAS**

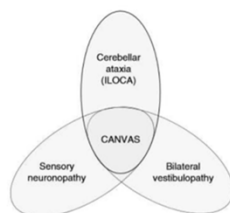
MSA - C

- Nástup po 50 letech věku
- Parkinsonský + mozečkový sy. + dysautonomie
- Další příznaky:
 - RBD, stridor, polyminimyoclonus, axiální dystonie
- Přežití <10 let



CANVAS

- **Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome**
- Autozomálně recesivní – repeaty v intronu
- Začátek 35-73 let, průměr kolem 50 let
- Velmi pomalá progresse
- Vysvětluje **22%** late-onset ataxií, odhadovaná prevalence onemocnění 1:20 000



SCA 50

- Ataxie s nástupem po 40. roce věku, AD dědičnost
- Mozečkový sy a dysautonomie
- Častá příčina late onset ataxie (10-30%)
- Pomalý průběh, nejspíše 0 expy (x. MSA)
- Expanze v intronu
- Maternální anticipace vs. paternální delece

Centrum pro hereditární ataxie

- Neurologická klinika
- Klinika dětské neurologie
- Ústav biologie a lékařské genetiky
- Klinika rehabilitace

- ERN-RND (Evropská asociace pro vzácná onemocnění)
- EFACTS
- SCA global

Centrum hereditárních ataxií FN Motol

- **Komplexní dovyšetření**
 - genetika včetně NGS,
 - spolupráce s centrem metabolických vad a centrem mitochondriálních onemocnění
- **Genetické poradenství, preimplantační diagnostika**
- **Pravidelné sledování** – studie přirozeného průběhu - příprava k účasti na lékových studiích
- Cílená rehabilitace

Význam dovyšetření a sledování pacientů v centru pro hereditární ataxie

- **Zjištění příčiny** – genetické poradenství, prognóza
- Nutnost longit.. sledování pro přístup ke klinickým studiím
- Celosvětové databáze a iniciativy
 - **Přístup k nové diagnostice a léčbě**
- Blížící se nová léčbě - **Omaveloxolone**

Diagnostika ataxií - závěr

- Vždy myslet na **léčitelné příčiny** (Wilson, paraneo)
- **Panel SCA a FRDA** vysvětlí velkou část případů
- **NGS** - nové možnosti v dg. vzácných dědičných ataxií včetně onemocnění metabolických

Děkuji spolupracovníkům

Centrum pro hereditární ataxie FN Motol a 2. LF UK,

- **Dětská neurologie:** Alena Zumrová, Lucie Šťovíčková
- **Dospělá neurologie:** Jaroslav Jeřábek, Michaela Danková, Jaroslava Schwabová, Simona Karamazovová
- **Rehabilitace** – Ondřej Čákr
- **Genetika:** Zuzana Mušová, Emílie Vyhnálková

Mail: martin.vyhnalek@fnmotol.cz

ataxie@fnmotol.cz

Dědičné cerebelární ataxie u dospělých

MUDr. Emílie Vyhnálková, Ph.D.¹, Mgr. Zuzana Mušová, Ph.D.¹, MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.²,
MUDr. Eva Košťálová⁴, MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.³

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

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

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

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

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

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

Hereditary cerebellar ataxias in adults

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

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

Úvod

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

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

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

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

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

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

Postup diagnostiky u chronických cerebelárních ataxií u dospělých pacientů

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

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

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

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

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

Článek přijat redakcí: 16. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2019

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

1. krok u všech	OA, RA (trígenerační rodokmen) a klinické vyšetření
	Základní laboratoř (vč. B ₁₂ , ŠŽ, KO + diff., JT, cholesterol, sérologie lues)
	MRI mozku (ev. vč. C míchy)
2. krok	Vyšetření likvoru (ev. vč. 14-3-3 proteinu)
	Elektrofyzilogická vyšetření PNS a CNS EMG, evokované potenciály (VEP, SSEP), EEG
	Oftalmologické vyšetření oční pozadí, štěrbínová lampa (M. Wilson), katarakta (CTX), telangiektázie spojivek (AT)
	Rozšířená laboratorní vyšetření (vitamin E, AFP, ceruloplasmin, Cu v moči, laktát, albumin, CK, paraneoplastické protilátky, anti-GAD, antigliadinové protilátky, ...)
3. krok	Genetická vyšetření (konkrétní postup dle klinického obrazu a typu dědičnosti, indikována a prováděna ve FN v Motole): <ul style="list-style-type: none"> ■ SCA panel (blíže viz tabulka 3) ■ Friedreichova ataxie (FRDA) ■ FXTAS ■ sekvenování nové generace (NGS) ■ cílená analýza vzácných příčin dle specifických klinických příznaků přímým sekvenováním
	Selektivní screening dědičných metabolických poruch v séru, moči a suché krevní kapce (konkrétní postup vždy dle diferenciální diagnostiky ve spolupráci s lékaři metabolických center)

Vysvětlení zkratk je uvedeno v závěru článku.

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

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

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

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

Kdy pomýšlet na dědičnou etiologii chronické progresivní ataxie

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

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

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

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

Autosomálně dominantně dědičné spinocerebelární ataxie (AD SCA)

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

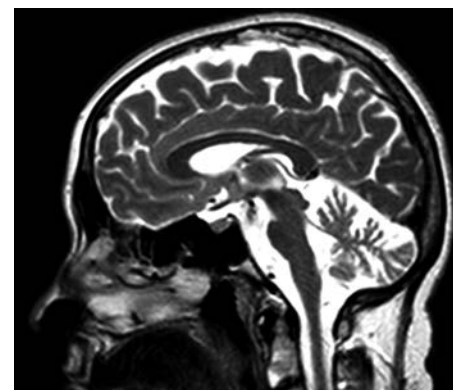
věku (3.–4. dekáda) mozečkovým syndromem s postupnou atrofizací mozečku na MRI. Často jsou asociovány s pyramidovým a extrapyramidovým syndromem a axonální motoricko-senzitivní polyneuropatií, obvykle lehčího stupně.

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

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

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

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



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

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

Vysvětlení zkratk je uvedeno v závěru článku.

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

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

Vysvětlení zkratk je uvedeno v závěru článku.

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

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

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

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

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

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

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

Autosomálně recesivně dědičné cerebelární ataxie (SCAR)

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

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

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

Vysvětlení zkratk je uvedeno v závěru článku.

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

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

Další AR dědičné ataxie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Léčbou ovlivnitelné dědičné ataxie

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

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

X-vázané ataxie

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

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

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

Závěr

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

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

LITERATURA

1. Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G, Ginglinger E, Boulay C, Courtois S, Drouot N, Fritsch M, De-launoy JP, Stoppa-Lyonnet D, Tranchant C, Koenig M. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *Neurogenetics* 2010; 11(1): 1–12.

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

ABCD1 – ATP-vázající kazetový transportérový protein, podrodina D člen 1 (ATP-binding cassette transporter subfamily D member 1)
AD – autosomálně dominantní dědičnost
ADCA DN – autosomálně dominantní cerebelární ataxie s hluchotou a narkolepsií
AFG3L2 – AFG3 like podjednotka mitochondriální proteázy (AFG3 like matrix AAA peptidase subunit 2)
AFP – alfa fetoprotein
AMK – aminokyseliny
AMN – adrenomyeloneuropatie
AOA1 – ataxie s okulomotorickou apraxií typu 1
AOA2 – ataxie s okulomotorickou apraxií typu 2
APTX – aprataxin
AR – autosomálně recesivní dědičnost
ARSACS – AR spastická ataxie Charlevoix Saguenay
AT – ataxie telangiectázie (Louis-Barové nemoc)
ATM – ATM serin/threonin kináza (ATM serine/threonine kinase; ataxia telangiectasia mutated gene)
ATN1 – atrophin 1
ATXN8OS – ATXN8 opposite strand lncRNA
AVED – ataxie s izolovaným deficitem vitamínu E
CACNA1A – alfa1A podjednotka napětově řízených neuronálních Ca²⁺ kanálů P/Q typu (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A)
CK – kreatinkináza
CNS – centrální nervový systém
CTX – cerebrotendinózní xantomatóza
Cu – měď
CYP27A1 – sterol 27-hydroxyláza (cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1)
DRPLA – dentato-rubro-pallido-luysianská atrofie
EMG – elektromyografie
FMR1 – fragile X mental retardation 1
FNM – Fakultní nemocnice v Motole
FRDA – Friedreichova ataxie
FXN – frataxin
FXTAS – syndrom tremoru / ataxie asociovaného s fragilním X chromozomem (Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome)
GALC – galaktosylceramidáza

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

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

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

- Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019.
6. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol*. 2007; 6(3): 245–257.
 7. Genis D, Ortega-Cubero S, San Nicolás H, Corral J, Gardenyes J, de Jorge L, López E, Campos B, Lorenzo E, Tonda R, Beltran S, Negre M, Obón M, Beltran B, Fàbregas L, Alemany B, Márquez F, Ramió-Torrentà L, Gich J, Volpini V, Pastor P. Heterozygous STUB1 mutation causes familial ataxia with cognitive affective syndrome (SCA48). *Neurology*. 2018; 91(21): e1988–e1998.
 8. Honzík T, Zeman J, a kol. Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách. *Mladá fronta* 2016.
 9. Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claaßen J, Feil K, Kalla R, Miyai I, Nachbauer W, Schöls L, Strupp M, Synofzik M, Teufel J, Timmann D. Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum* 2014; 13(2): 248–268.
 10. Ismail FY, Mitoma H, Fatemi A. Metabolic ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018; 155: 117–127.
 11. Mariotti C, Schuele-Freyer R, Ayme S, Bertini E, Claeys K, Dotti MT, Durr A, Federico A, Gámez J, Giunti P, Gómez-Andrés D, Hadziev K, Hellenbroich Y, Jeřábek J, Klempíř J, Kloc-kgether T, Klopstock T, Kovacs N, Krägeloh-Mann I, Kremer B, Macaya A, Melegh B, Molnar MJ, Moroni I, Münchau A, Muñoz E, Nanetti L, Nascimento A, O’Callaghan M, Osredkar D, Pandolfo M, Pera J, Peterlin B, Salvadó M, Schöls L, Sival D, Synofzik M, Taroni F, Tunc S, van de Warrenburg B, van Gaalen J, Vyhňálek M, Willemsen M, Zanni G, Zima J, Zumrová A, Linton LR, Kearney M, van Doorne C. Diagnostic flowchart for adult ataxias, ERN-RND 2019, http://www.ern-rnd.eu/wp-content/uploads/2019/02/ERN-RND-Diagnostic-FlowchartAtaxia_FINAL-2.pdf
 12. Mészárosová AU, Mazanec R, Seeman P. Hereditární spastické paraparézy: klinické a genetické aspekty. *Neurol. praxi* 2016; 17(6): 373–376.
 13. Musova Z, Sedlacek Z, Mazanec R, Klempíř J, Roth J, Plevova P, Vyhňálek M, Kopeczkova M, Apltova L, Krepelova A, Zumrova A. Spinocerebellar ataxias type 8, 12, and 17 and dentatorubro-pallidoluysian atrophy in Czech ataxic patients. *Cerebellum* 2013; 12(2): 155–161.
 14. Ramirez-Zamora A, Zeigler W, Desai N, Biller J. Treatable causes of cerebellar ataxia. *Mov Disord*. 2015; 30(5): 614–6123.
 15. Rimoin D, Pyeritz R, Korf B. Emery-Rimoin’s Principles and Practice of Medical Genetics, 6th Edition, Elsevier Ltd., 2013.
 16. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42(3): 174–183.
 17. Saul RA, Tarleton JC. FMR1-Related Disorders. 1998 Jun 16 [updated 2012 Apr 26]. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019.
 18. Soong BW, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018; 155: 143–174.
 19. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018; 155: 73–89.
 20. Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017; 32(3): 332–345.
 21. Todd PK, Shakkottai VG. Overview of cerebellar ataxia in adults, UpToDate Inc., 2019.
 22. Vernon HJ, Bindoff LA. Mitochondrial ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018; 155: 129–141.
 23. Wood NW. Neurogenetics: a guide for clinicians. Cambridge University Press, 2012.