

# ATAKSJE RDZENIOWO-MÓD KOWE UWARUNKOWANE GENETYCZNIE

***Maria Rakowicz***



Zakład Neurofizjologii Klinicznej,  
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa.

**“ ATAKSJE RDZENIOWO-MÓ D KOWE TO:**

**HETEROGENNA GENETYCZNIE I KLINICZNIE GRUPA  
CHORÓB ZWYRODNIENIOWYCH CENTRALNEGO I  
OBWODOWEGO UKÚADU NERWOWEGO.**

**“ DZIEDZICZ SI AUTOSOMALNIE DOMINUJ CO.**

**“ DOMINUJ CY BEZÚAD MÓ D KOWY (AUTOSOMAL DOMINANT  
CEREBELLAR ATAXIA - ADCA) OBEJMUJE TRZY GRUPY**

**ATAKSJI.**

# ÉADCA I - ATAKSJA + OBJAWY PIRAMIDOWE, POZAPIRAMIDOWE, NEUROPATIA OBWODOWA - WI KSZO ATAKSJI RDZENIOWO-MÓ D KOWYCH (SPINOCEREBELLAR ATAXIA - SCA)

“ ADCA II - FENOTYP PODOBNY + OBJAWY OCZNE (retinopatia,  
zwyrodnienie plamkowe)

“ ADCA III - ŁCZYSTEÎ POSTACIE MÓ D KOWE

“ ZLOKALIZOWANO 20 LOCI GENOWYCH DLA ADCA

” FORMY SCA WYKAZUJ RÓŻNOCZESTO WYSTĘPOWANIA  
W POPULACJACH, NAJCZĘSTSZE TO:

” SCA1 - 6 - 27% WSZYSTKICH ATAKSJI,

” SCA2 - 13 - 18% WSZYSTKICH ATAKSJI,

” SCA3 / MACHADO-JOSEPH - 23 - 36% ATAKSJI.

” SCA1, SCA2, SCA3 WYWOŁANE SĄ MUTACJAMI

DYNAMICZNYMI - AMPLIFIKACJĄ SEKWENCJI CAG

W GENACH POŁOŻONYCH NA RÓŻNYCH CHROMOSOMACH.

## Objawy kliniczne

SCA	Wiek występowania	Objawy kliniczne
<b>SCA1</b>	37 (4-74)	Ataksja, dyzartria, oczopląs, spastyczność, spowolnienie sakad, oftalmoplegia, zespół piramidowy, polineuropatia aksonalna, czuciowa lub czuciowo-ruchowa
<b>SCA2</b>	32 (1-65)	Stan kliniczny podobny do SCA1, częściej spowolnienie sakad, drętwienie lub zataczanie się, mioklonie. parkinsonizm rodzinny bez objawów mózgowych. Polineuropatia aksonalna, czuciowa, czuciowo-ruchowa, rzadko wyłącznie ruchowa.
<b>SCA3 (MJD)</b>	36 (5-70)	U większości chorych objawy jak w SCA1, niekiedy: wyłącznie ataksja mózgową, rodzinny parkinsonizm, dziedziczna paraplegia spastyczna, zespół niespokojnych nóg, okresowe przysenne ruchy nóg, pseudowyrzecz gałek ocznych (retrakcja powiek), miokimie twarzy i języka, dystonia. Polineuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa

		Ataksja, dyzartria, objawy piramidowe. Polineuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa, z przewag czuciowej
	56 (45-72) rodziny japońskie	Wyjątkowo zespół d wy
<b>SCA5</b>	33 (15-50)	czysta+ataksja, dyzartria rzadziej, objawy opuszkowe, miokimie twarzy.
<b>SCA6</b>	30 (25-27) wysza liczba powtórzeń CAG	czysta+ataksja, dyzartria, oczopl s, objawy piramidowe i pozapiramidowe. Polineuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa
	40-50 (21-24)	podjednostka alfa 1A kanału wapniowego
<b>SCA7</b>	35 (0-70)	Ataksja, dyzartria, zwyrodnienie siatkówki z osłabieniem wzroku lub lepot , osłabienie słuchu, zanik nerwu wzrokowego, spowolnienie sakad, objawy piramidowe. Polineuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa
<b>SCA8</b>	40 (1-73) CTG	Ataksja, dyzartria, oczopl s, dręenie. Polineuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa

Ataksja, dyzartria, oczopl s, padaczka.

**SCA11**

25 (15-43)

Ataksja, dyzartria, wzmo enie odruchów

**SCA12**

35 (8-55)

Ataksja, oczopl s, dr enie, spowolnienie sakad, wzmo enie odruchów, bradykinezja, dystonia. Polineuropatia aksonalna

**SCA13**

Wiek dzieci cy (<1-45)

Ataksja, dyzartria, oczopl s, wzmo enie odruchów, opó niony rozwój ruchowy i umysłowy. Polineuropatia aksonalna

**SCA14**

27 (12-42)

Ataksja, dyzartria, szysta+ataksja przy pó niejszym wieku zachorowania, dr enie głowy, mioklonie.

**SCA15**

26 (10-50)

szysta+ataksja mó d kowa, dyzartria, oczopl s.

**SCA16**

40 (20-66)

szysta+ataksja, dyzartria, oczopl s, dr enie głowy.

**SCA17**

33 (6-48)

Ataksja, dyzartria, oczopl s, spowolnienie sakad, objawy spastyczne, ot pienie, zaburzenia psychiczne, autyzm, padaczka, parkinsonizm, dystonia, pl sawica.

**SCA18**

15 (12-25)

Ataksja, dyzartria, oczopl s, objawy spastyczne. Polineuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa.

**SCA19**

34 (11-45)

Umiarkowana ataksja, dyzartria, oczopl s, zaburzenia poznawcze, dr enie, mioklonie, osłabienie odruchów, wzmo enie odruchów. Polineuropatia aksonalna - rzadko

		Ataksja, dystonia, dr enie podniebienia, bradykineza.
		Ataksja, dyzartria, akinezja, sztywno , dr enie, osłabienie odruchów, zaburzenia poznawcze.
<b>SCA22</b>	? (10-46)	szzysta ataksja mó d kowa+, ataksja, dyzartria, oczopl s, dysfagia, osłabienie odruchów.
<b>SCA23</b>	50 (43-56)	Ataksja, spowolnienie sakkad, osłabienie czucia wibracji w kkd, objawy spastyczne.
<b>SCA25</b>	? 17 miesi cy . 39 lat	Ataksja, oczopl s, dyzartria, napadowy ból brzucha, miokimie twarzy. Polineuropatia aksonalna
<b>SCA26</b>	(26-60)	szzysta+ataksja mó d kowa, dyzartria, oczopl s.
<b>SCA27</b>	Posta dzieci ca (27-40)	Ataksja, dyzartria, oczopl s, dr enie ko czyn i głowy, dyskinezy twarzowo-oralne, agresja, depresja, zaburzenia poznawcze, osłabienie czucia wibracji.
<b>SCA28</b>	19 (12-36)	Ataksja, dyzartria, oczopl s, oftalmopareza, ptoza, spowolnienie sakad, objawy spastyczne.
<b>DRPLA</b>	>40 (21-40)	Ataksja, choreoatetoza, ot pienie, napady padaczkowe, mioklonie.
	Posta młdzie cza	Padaczka miokloniczna, ataksja, ot pienie, pl sawica, autyzm.



# zaniowo Ę mó d kowe w Polsce

**W POLSCE DOTYCHCZAS ZDIAGNOZOWANO MOLEKULARNIE TYPY SCA:**

“ SCA1 Ę 434 pacjentów objawowych i przedklinicznych z 200 rodzin

“ SCA2 Ę 91 przypadków objawowych i przedklinicznych z 40 rodzin

“ SCA8 - 30 pacjentów z 18 rodzin

“ SCA17 Ę 10 chorych z 3 rodzin

“ SCA36 Ę 9 osób z 5 rodzin

“ NIE STWIERDZONO PRZYPADKÓW SCA3 / MACHADO-JOSEPH

**Wg danych ZAKÚADU GENETYKI Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie**



# WY KLINICZNE SCA1

“Gen *ATXN1* zlokalizowany jest na chromosomie 6p23.

“Prawidłowy zakres powtórze 6 . 39 CAG, patologiczny to 40 . 88.

“SCA1 to 6 . 50% przypadków ADCA typu I i od 5 . 33% wszystkich ataksji o dziedziczeniu autosomalnym dominującym.

W Polsce SCA1 - 70% przypadków.

“Obraz histopatologiczny SCA1: zmiany zanikowe mózdu ze znaczną utratą komórek Purkinjego, szczególnie w grzbietowej części robaka. Ponadto dochodzi do utraty neuronów w dolnym jądrze oliwki i jądrach nerwów czaszkowych III, X i XII.

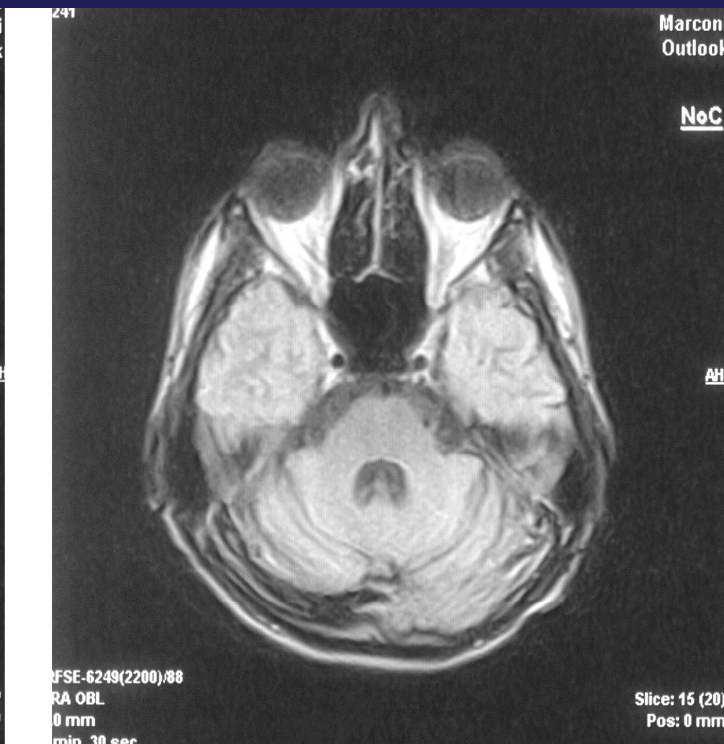
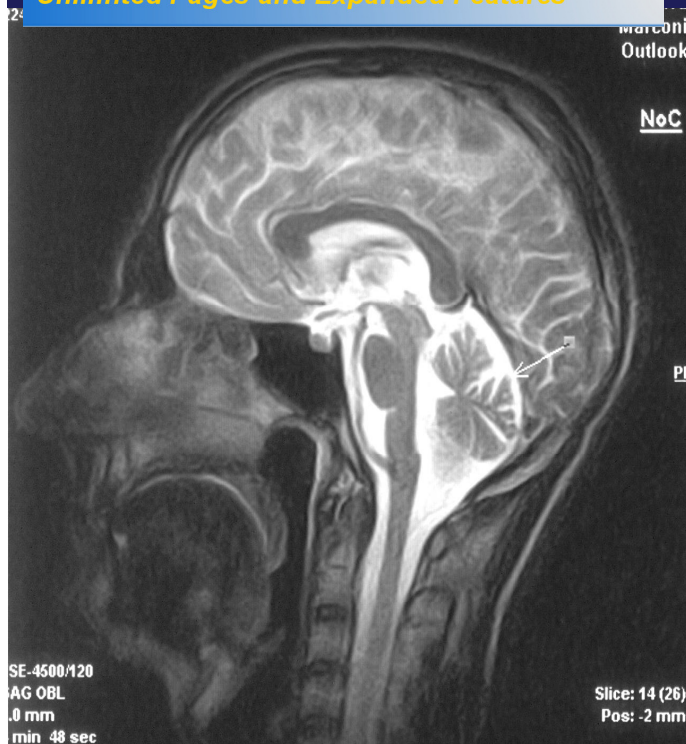
“Wiek zachorowania 6 - 74 roku życia, najczęściej w 4 dekadzie życia, czas trwania - od wystąpienia objawów do zgonu - szacuje się na 12 - 38 lat, średnio 15 lat.

# WY KLINICZNE SCA1

Najwcze niej wyst puje niezborno kkg i kkd z post puj cymi zaburzeniami równowagi i chodu, mowa dyzartryczna. Inne objawy pocz tkowe to hipermetria, dr enie zamiarowe i dysmetria w ko czynach górnych. Obserwuje si oczopl s i zwolnienie ruchów sakkadycznych. Dominuj objawy piramidowe, zwłaszcza wygórowanie odruchów okostnowo- ci gnistych.

W miar trwania choroby nasila si niezborno i dyzmetria, spastyczno mi ni ko czyn, bolesne skurcze mi ni, zespół niespokojnych nóg. W najbardziej zaawansowanym stadium choroby nasilenie ataksji znacznie wzrasta i pojawiaj si objawy znamionuj ce uszkodzenie pnia mózgu i komórek ruchowych rdzenia kr gowego: osjebienie i zanik mi ni twarzy i j zyka, zaburzenia pożykania i czynno ci oddechowej.

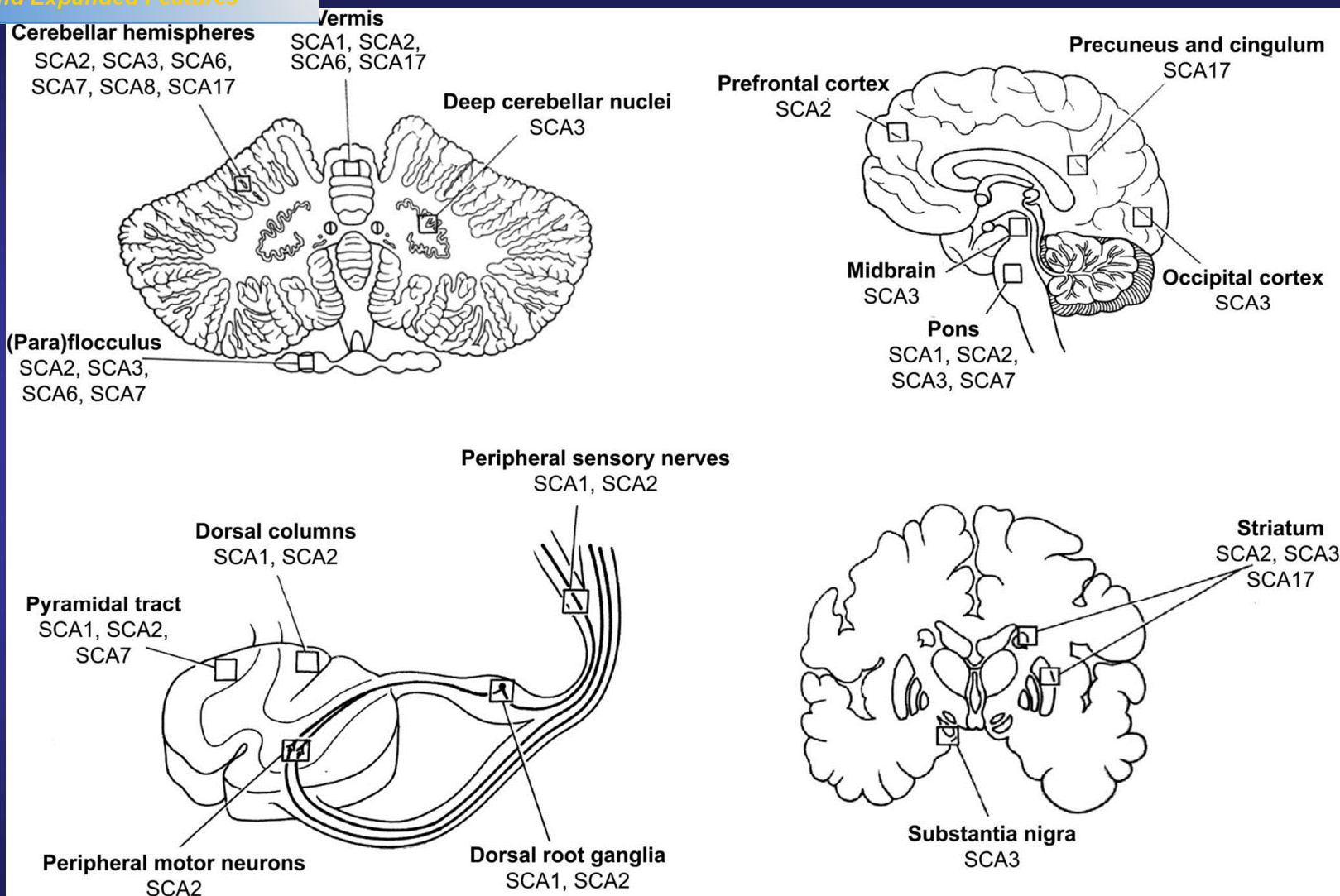




## MRI - obrazy w T1 pacjentka FL., lat 26 z SCA1:

- wyraźny zanik mózdzka, znaczne spłaszczenie podstawy mostu i poszerzenie przestrzeni tylnej jamy czaszki.
- znaczne zwężenie rdzenia szyjnego ze zmniejszeniem rezerwy płynowej.

# neuropatologicznych w ró nych typach SCA



## Neuropatologiczne makroskopowe w SCA1



Zachowana istota czarna  
· typowo dla SCA1

Zanik podstawy mostu  
Zanik piramid rdzenia przedjuzonego

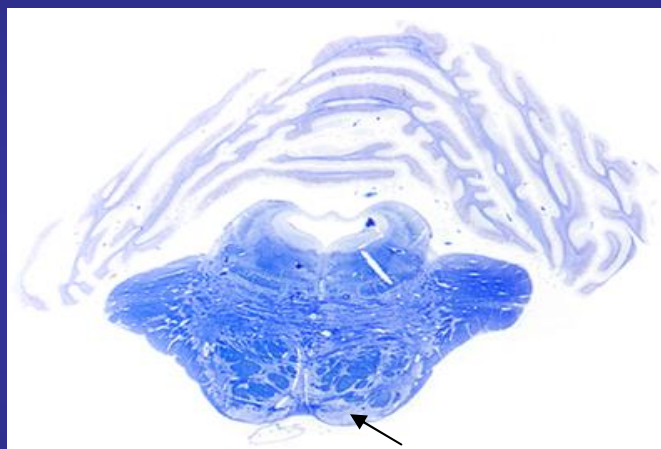


# mó rdzku i grzbietowej cz ci robaka

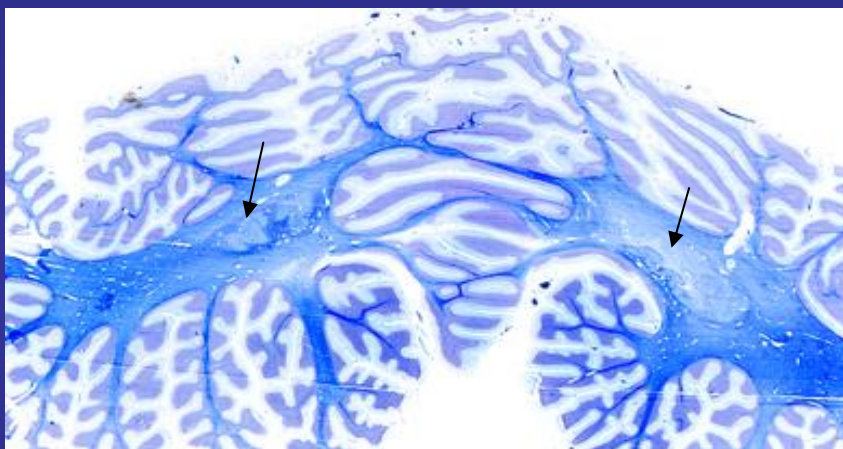




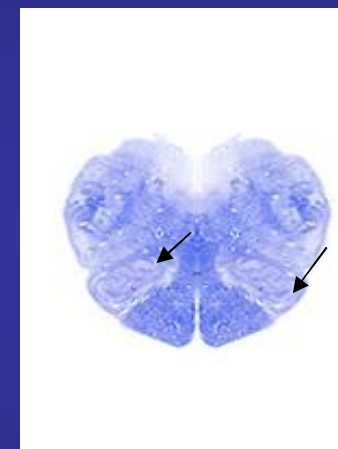
# Zmiany mikroskopowe (Kluver-Barrera barwienie)



ÉZanik j der mostu i  
włókien poprzecznych

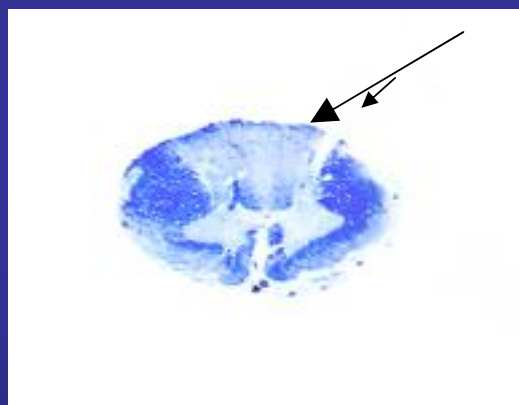


ÉZanik jader z batych  
mó d ku

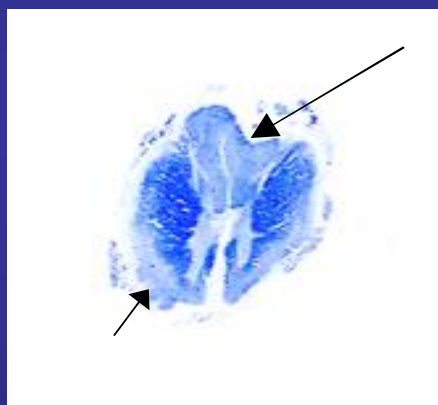


ÉWtórna  
neurodegeneracja  
oliwek dolnych

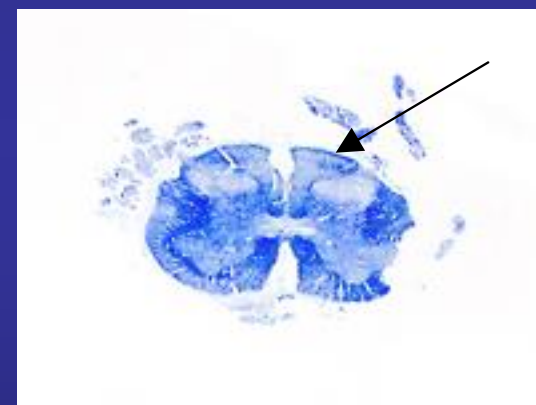
# Barwienie sznurów tylnych rdzenia (Kluver-Barrera barwienie)



segment szyjny C3



segment  
piersiowy Th6



segment  
lędźwiowy L2

## Stwierdzono klinicznie zmiany neuropatologicznych w badaniach własnych

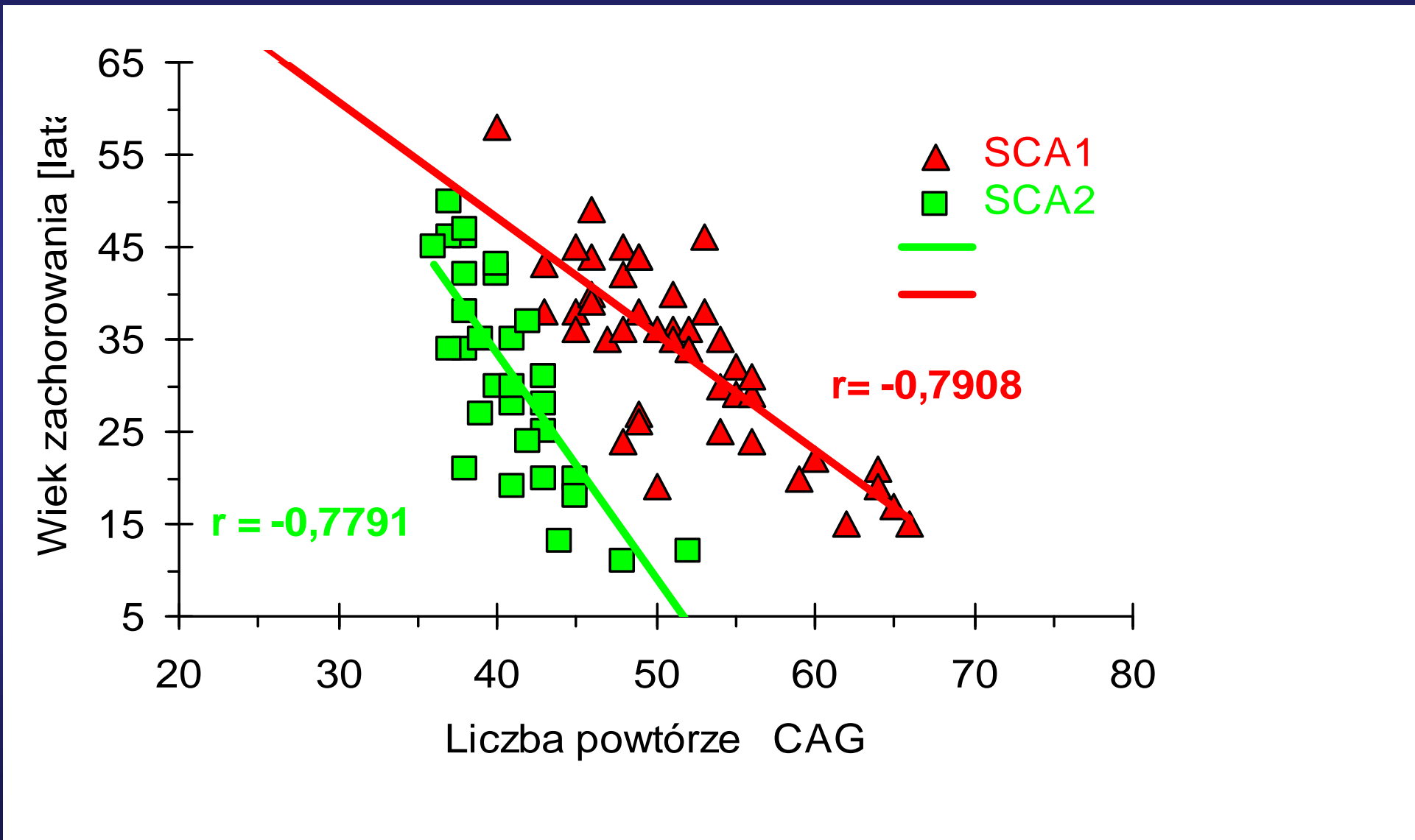
- ” Klinicznie objawy zajęcia dróg piramidowych stwierdza się u większości pacjentów z SCA1
- ” Uszkodzenie czucia proprioceptywnego w obu typach SCA

## BADANIA WÚASNE

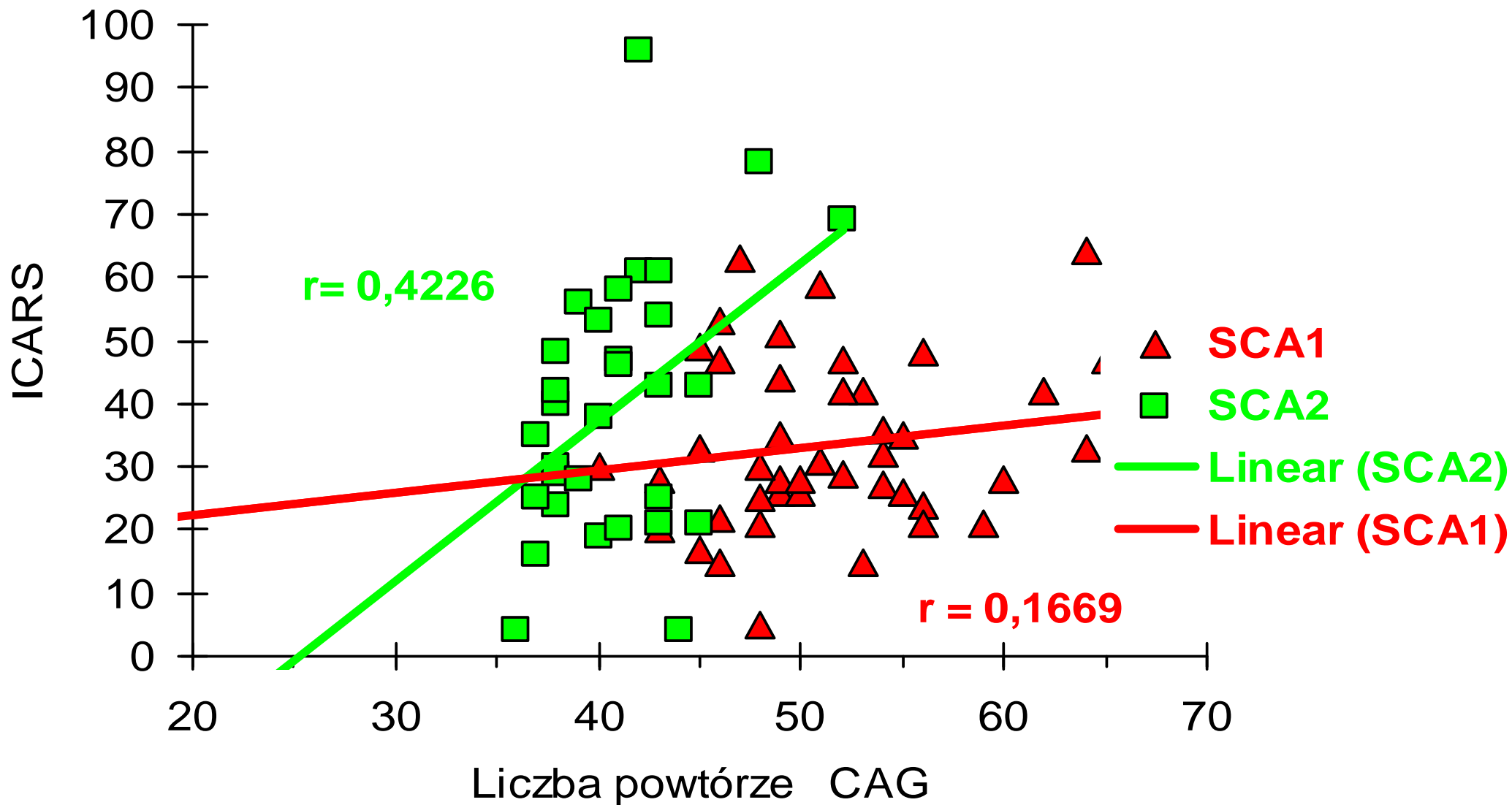
Typ SCA	<u>SCA1</u>	<u>SCA2</u>
LICZBA BADANYCH	58 chorych	37 chorych
PúE	36 K i 22 M	17 K i 20 M
” WIEK	42,6 ± 9,8	42,0 ± 14,2
”WIEK WYST PIENIA OBJAWÓW CHOROBY	34,7 ± 8,7	32,4 ± 11,5
” CZAS TRWANIA	7,9 ± 4,7	9,6 ± 7,8
”LICZBA POWTÓRZE CAG:	51,1 ± 5,4	41,2 ± 3,7

# Wiek zachorowania od liczby powtórzeń CAG.

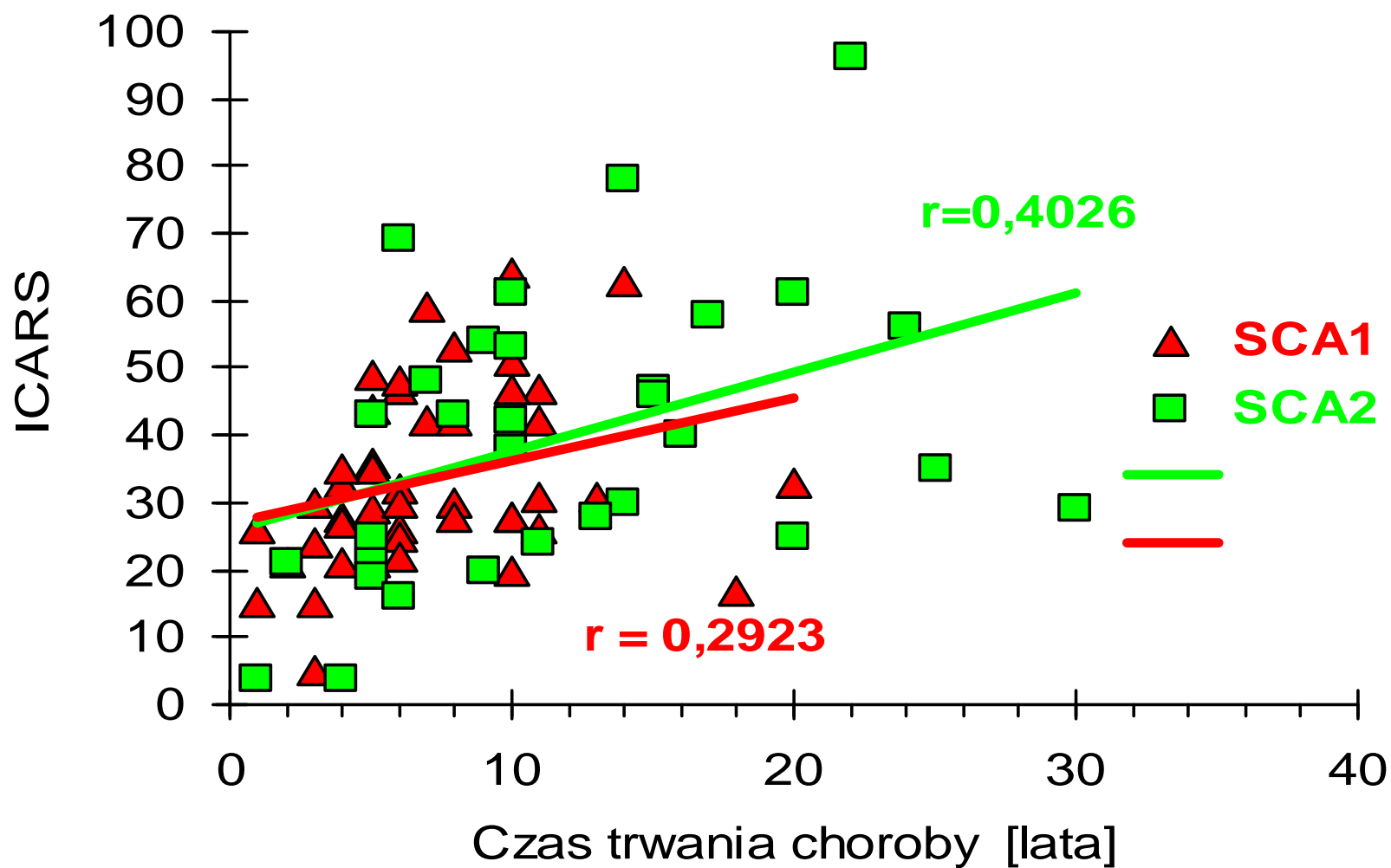
Większa liczba powtórzeń CAG w kolejnych pokoleniach, wcześniejszy wiek zachorowania i bardziej nasilone objawy choroby



# KALIBRACJA OD LICZBY POWTÓRZE CAG



# SKALI ATAKSJI OD CZASU TRWANIA OBJAWÓW KLINICZNYCH



## OBJAWY KLINICZNE SCA2

**“Gen *ATXN2* zlokalizowany jest na chromosomie 12q24, Prawidłowy zakres liczby powtórze 14 - 30, a patologiczny 33 - 77 CAG.**

**“Cz sto SCA2 szacuje się średnio na kilkanaście procent ADCA. W Polsce jest to druga, co do częstości występowania postać SCA (11%).**

**“Neuropatologia: zanik komórek Purkinjego, utrata neuronów w jądrach oliwkowo-mostowo-módlkowych, znaczna demielinizacja w obrębie sznurów tylnych rdzenia kręgowego; mniej nasilone zmiany w szlakach rdzeniowo-módlkowych.**



## AWY KLINICZNE SCA2

“Początek występowania objawów obserwuje się w wieku 2 - 65 lat średnio . podobnie jak w SCA 1 w 4 dekadzie życia. Początkowo typowe objawy mózdkowe: zaburzenia chodu i mowy, którym często towarzyszą bolesne skurcze mięśni w kończynach dolnych.

“Występuje zwolnienie sakkadycznych ruchów gałek ocznych, wyraźniejsze niż w SCA1, poprzedzające oftalmoplegię .

“Obserwowano u 23% pacjentów objawy pozapiramidowe, a w niektórych przypadkach zespół chorobowy zbliżony jest do parkinsonizmu. Występuje dystonia i plaszowica (38%).

“W późniejszym okresie pojawia się otępienie (37%).

“Często występuje również polineuropatia, z przewagą uszkodzenia nerwów czuciowych.

# OCENA KLINICZNA 1

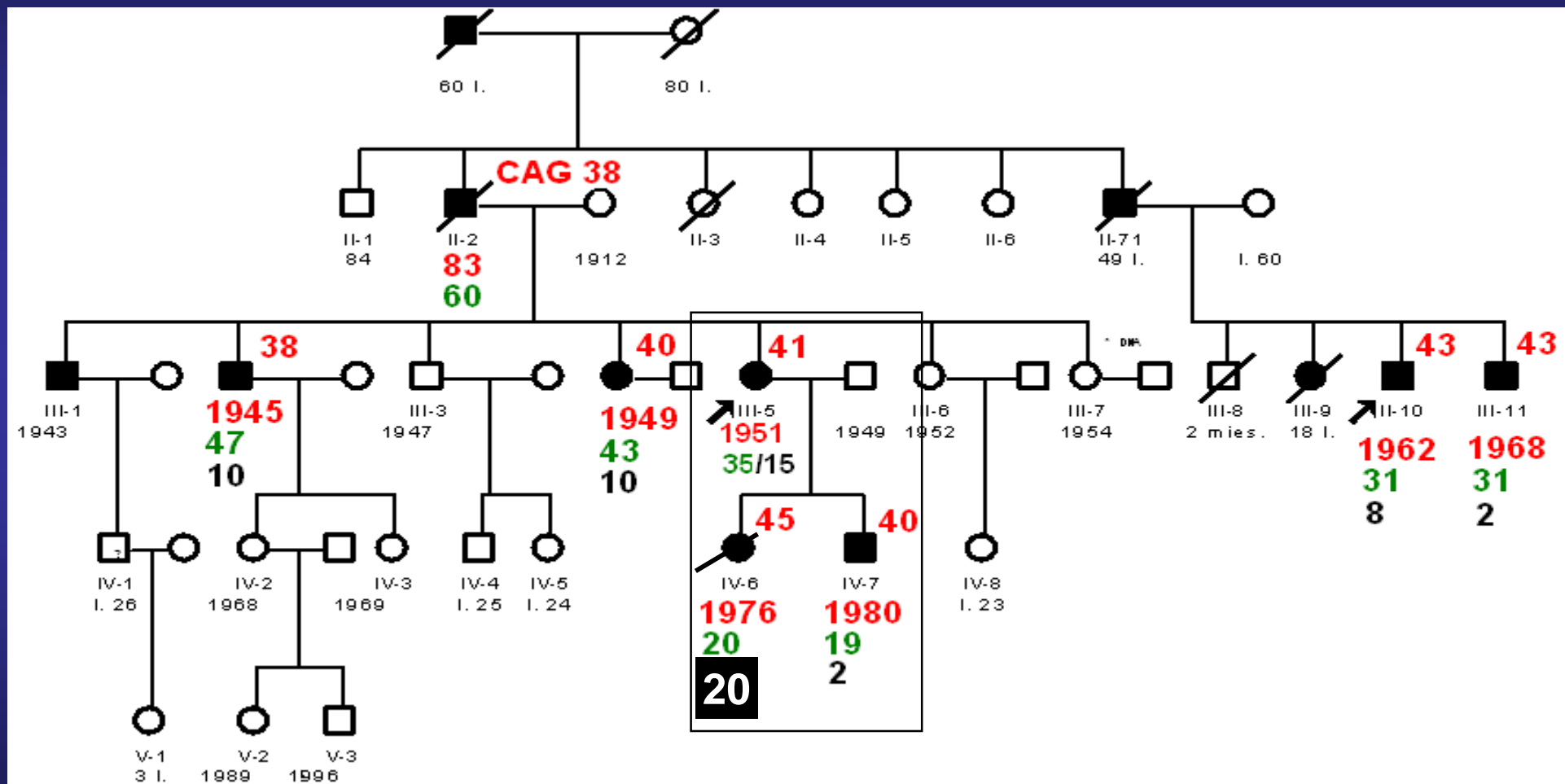
U wszystkich chorych stwierdzono ataksję tułowia i kończyn w połączeniu z innymi zespołami neurologicznymi, z których najczęściej występowały:

	<u>SCA1</u>	<u>SCA2</u>
	n - 58	n - 37
” Dyzartria	68%	32%
” Zespół piramidowy	58%	16%
” Dysfagia	53%	25%

## OCENA KLINICZNA 2

	SCA1 n = 58	SCA2 n = 37
<b>Cechy neuropatii</b>	<b>45%</b>	<b>58%</b>
• <b>Osłabienie czucia wibracji</b>	<b>23%</b>	<b>16%</b>
• <b>Fascykulacje</b>	<b>18%</b>	<b>11%</b>
• <b>Osłabienie odruchów okostnowo- ci gnistych</b>	<b>13%</b>	<b>63%</b>
• <b>Zanik mięśni</b>	<b>10%</b>	<b>11%</b>

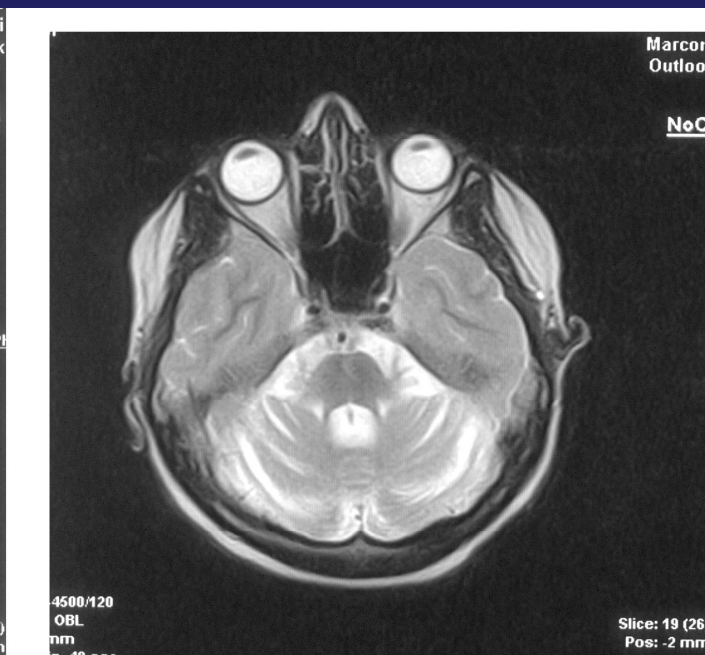
# Choroba z dziedziczeniem po matce SCA2



**Wiek zachorowania**  
Czas trwania choroby

**B**

**C**



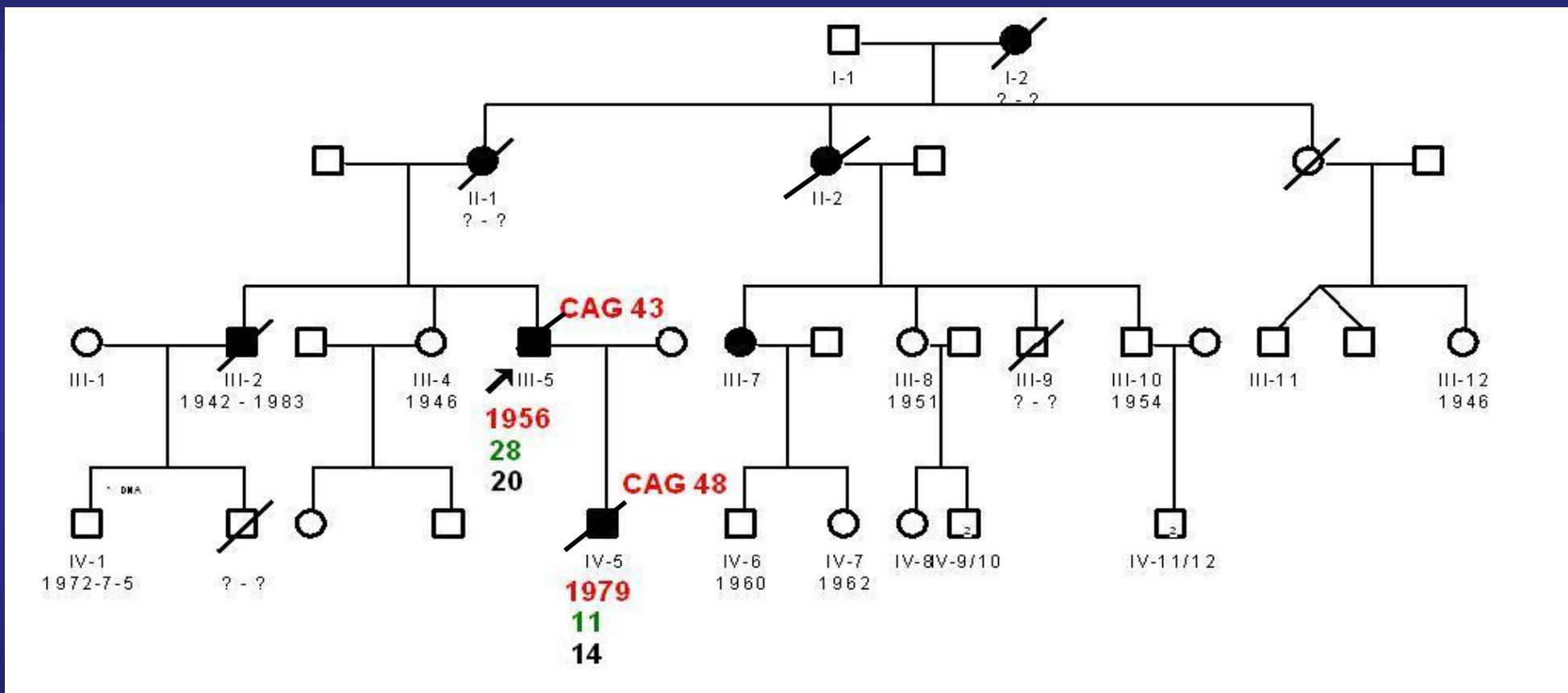
## MRI ĘSCA2 pacjentka MC., lat 25:

A . T1 . spęszczenie podstawy mostu i zanik pnia mózgu  
atrophy of the brainstem and flattening of pontine base.

B - T2 . na poziomie rdzowych konarów mó d ku . znaczny zanik póýkul mó dzku i robaka

C . zw ęnienie rdzenia szyjnego

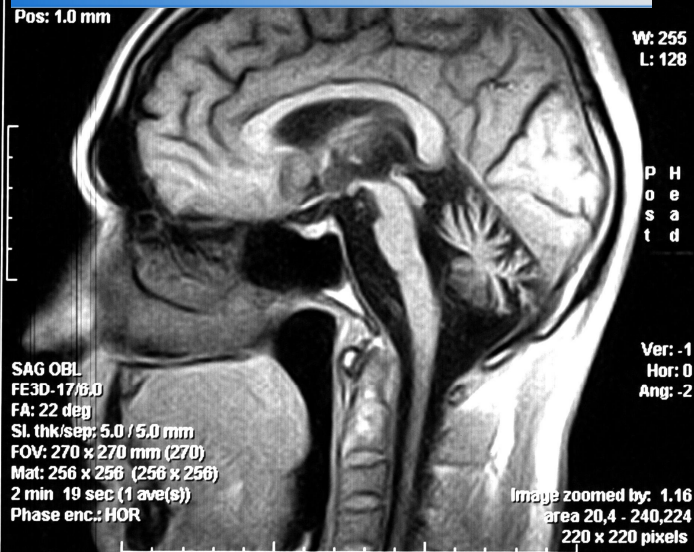
# Wiek zachorowania z dziedziczeniem po ojcu SCA2



Wiek zachorowania

Czas trwania choroby





# MRI

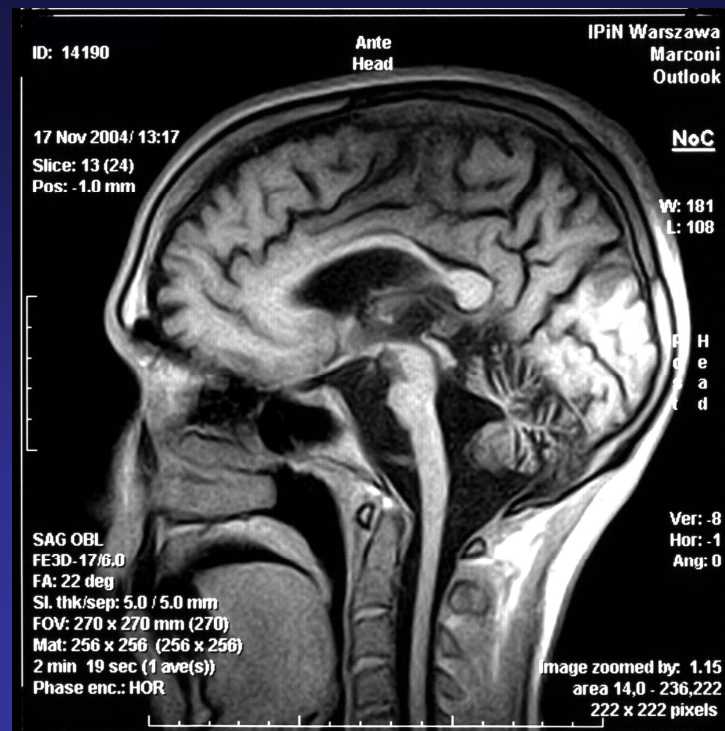
Ojciec (48l.)

Syn (25l.)

zanik pnia mózgu  
spłaszczenie podstawy  
mostu

zanik rdzenia szyjnego

Zanik mó d ku



## ODCHYLE W BADANIU MRI

<u>LOKALIZACJA ZMIAN</u>	<u>SCA1</u>	<u>SCA2</u>
" ZANIK MÓD KU (PÓYKUL I ROBAKA)	94%	100%
" POSZERZENIE IV KOMORY	82%	80%
" POSZERZENIE KOMÓR BOCZNYCH	35%	60%
" ZANIK KORY PýATA CZOýOWEGO	59%	47%
" SPýASZCZENIE PODSTAWY MOSTU	67%	45%
" CIECZENIE RDZENIA W ODCINKU SZYJNYM	47%	87%



# WNIOSKI - SCA

” Stwierdzono statystycznie znamienne zależności między wiekiem zachorowania i liczbą powtórzeń CAG.

” Wiodącymi objawami u wszystkich pacjentów były zaburzenia chodu, ataksja tułowia i kończyn oraz dysfagia.

” Kliniczne objawy neuropatii obserwowano tylko u 18% chorych, podczas gdy badanie neurograficzne ujawniło miernie i znacznie nasilonie uszkodzenie ruchowego i czuciowego neuronu obwodowego typu aksonalnego.

## WNIOSKI - SCA

” Stan kliniczny i badania neuropatologiczne u pacjentów z SCA1 i SCA2 wskazują na obecność zmian neurodegeneracyjnych głównie w mózgu i korze mózgowej, a także w drogach rdzeniowo-mózgowych, jądrach Clarka, komórkach ruchowych rogów przednich, zwojach międzykręgowych i sznurach tylnych rdzenia.

## WNIOSKI - SCA

” Opó nienie potencjałów korowych somatosensorycznych potencjałów wywołanych i centralnego ruchowego czasu przewodzenia wskazuje na zaburzenia integralności obwodowego i o rdzkowego układu nerwowego.

” Zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie rdzeniowych czasów przewodzenia z towarzyszącym obniżeniem amplitudy może być wynikiem postępującego ubytku włókien aksonalnych czuciowego i ruchowego neuronu obwodowego, i centralnego.

# LECZENIE?????

**“NIE MA SKUTECZNEGO LECZENIA OBJAWOWEGO  
FARMAKOLOGICZNEGO !**

**“ REHABILITACJA NASTAWIONA NA ZABURZENIE BALANSU  
I RUCHÓW MANIPULACYJNYCH R K ORAZ WICZENIA  
LOGOPEDYCZNE I ODDECHOWE NIECO SPOWALNI POST P  
PROCESU NIEPEÚNOSPRAWNO CI**

## STOWARZYSZENIE RODZIN Z ATAKSJĄ RDZENIOWO-MÓŻDŻKOWĄ

KRS: 0000226419

**Celem Stowarzyszenia jest udzielanie pomocy, opieki i wsparcia osobom chorym na ataksję rdzeniowo-móżdżkową, jak również ich rodzinom.**

Cele te realizujemy przez:

- 👉 przeciwdziałania wykluczeniu osób z niepełnosprawnością z życia społecznego i zawodowego oraz zmianę negatywnych postaw i uprzedzeń wobec osób niepełnosprawnych poprzez udostępnianie i rozpowszechnianie publikacji własnych i innych
- 👉 rozpowszechnianie w społeczeństwie informacji o chorobie oraz osobach chorych za pomocą działalności szkoleniowej, edukacyjnej i wydawniczej
- 👉 organizowanie i współfinansowanie turnusów rehabilitacyjnych dla osób chorych na ataksję, wspierających zarówno ciało i ducha oraz integrujących chorych i stanowiących dla nich grupę wsparcia
- 👉 tworzenie miejsc, gdzie można się zwrócić po pierwszą informację i pomoc w zmaganiu się z efektami choroby
- 👉 uczestniczenie w projektach wspierających każdy rodzaj aktywności chorych na ataksję, np. „Zweryfikowany klinicznie system domowej rehabilitacji dla osób z wybranymi chorobami neurologicznymi”

**Zapraszamy do współpracy z naszym stowarzyszeniem.**

[www.ataksja.org.pl](http://www.ataksja.org.pl)



# neuroforma . rehabilitacja wirtualna w domu pacjenta



# BR Teleneuroforma s Zweryfikowany system domowej rehabilitacji dla osób z wybranymi chorobami neurologicznymi+

