



# Ataksje mózdkowe dziedziczone w sposób autosomalny recesywny

Mathieu Anheim, MD, PhD, Christine Tranchant, MD, Michel Koenig, MD, PhD

Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Pitié–Salpêtrière Hospital, Department of Genetics and Cytogenetics, Centre de Référence des Maladies Neurogénétiques de l'Enfant et de l'Adulte oraz Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Épinrière, INSERM, Unité Mixte de Recherche Scientifique S975 i Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche Scientifique 7225 – wszystkie instytucje w Paryżu (M.A.); Département de Neurologie (C.T.) i Laboratoire de Diagnostic Génétique, Nouvel Hôpital Civil (M.K.), University Hospital of Strasbourg, Strasbourg oraz Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Centre National de la Recherche Scientifique, INSERM, University of Strasbourg, Illkirch (M.K.) – wszystkie instytucje we Francji.

Prośby o przedruki kierować do: Dr. Anheim, Service de Génétique, Bâtiment Pinel, Groupe Hospitalier de la Pitié–Salpêtrière, 47–83, bd de l'Hôpital, 75651 Paris, France, lub e-mail: mathieu.anheim@psl.aphp.fr.

N Engl J Med 2012;366:636–46.

Neurologia po Dyplomie 2012; 7 (3): 49–59

Ataksje mózdkowe dziedziczone w sposób autosomalny recesywny stanowią grupę mało znanych i często nierozpoznawanych schorzeń. Poznanie ich wymaga podejścia wielospecjalistycznego z uwzględnieniem klinicznych, a nie tylko molekularnych aspektów patofizjologii. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie najważniejszych chorób z tej grupy, których głównym objawem jest ataksja mózdkowa. Ataksja mózdkowa (nazwa pochodzi od greckich słów „a”, czyli „nie” i „taxis”, czyli porządek) cechuje się brakiem koordynacji ruchów i niestabilnością postawy (plik wideo 1, dostępny z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie internetowej [nejm.org](http://nejm.org)), których przyczyną jest nieprawidłowe funkcjonowanie mózdku. W badaniu klinicznym stwierdza się zaburzenia chodu i równowagi z chwiejnością postawy. Ponadto typowe są trudności w chodzie tandemowym, dysmetria kończyn górnych i dolnych, dysdiadochokineza (trudności z wykonywaniem szybkich, zmiennych ruchów), hipotonia, dysartria mózdkowa i sakadowe ruchy gałek ocznych w czasie ruchu śledzenia (plik wideo 1 i 2).

Ostry początek ataksji mózdkowej nie jest typowy dla chorób neurodegeneracyjnych, z wyjątkiem rzadkich, genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych (np. hiperglicynemia nieketotyczna, niedobór dehydrogenazy kwasu mlekowego). Przyczyną nagłego początku objawów mogą być jednak stany wymagające szybkiej diagnostyki i leczenia, takie jak udar mózdku, ropień mózdku, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niedobór witaminy B<sub>1</sub> i zatrucie lekami (tab. 1). Podłoże neurodegeneracyjne należy brać pod uwagę, gdy objawy ataksji postępują powoli, nie ulegają remisji i wykluczone zostały inne potencjalne przyczyny przewlekłych zaburzeń mózdkowych, takie jak: guz mózdku, zespół paranowotworowy, choroba Creutzfeldta–Jakoba, choroba Whipple'a, celiakia, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i ataksja spowodowana przeciwciałami przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego. W każdym przypadku klinicysta powinien przeprowadzić diagnostykę w kierunku wymienionych powyżej chorób, zwracając uwagę na takie objawy, jak gorączka, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zaburzenia układu autonomicznego, oraz wykonując odpowiednie badania dodatkowe: MR mózgu, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W przypadkach podostrych należy rozważyć badania serologiczne w kierunku swoistych autoprzeciwciał.

Ataksje rdzeniowo-mózdkowe dziedziczone autosomalnie dominująco to genetycznie uwarunkowane choroby neurodegeneracyjne, których objawy ujawniają się zazwyczaj u osób w wieku około 35 lat. Wywiad rodzinny zwykle jest wielopokoleniowy.<sup>1,2</sup> W wypadku dziedziczenia związanego z chromosomem X należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej zespół ataksja–drżenie związany z lamliwym chromosomem X oraz adrenomielopatię. Na autosomalnie recesywny sposób dziedziczenia wskazywać może obecność podobnych przypadków u rodzeństwa lub występowanie objawów u osoby posiadającej spokrewnionych ze sobą rodziców, także w wypadku, gdy oboje są zdrowi. W krajach, gdzie pokrewieństwo i duże rodziny są rzadkie, najczęściej zdarzają się sporadyczne przypadki choroby.

TABELA 1. ATAKSJE O OSTRYM PRZEBIEGU, KTÓRYCH OBJAWY POJAWIAJĄ SIĘ NAGLE LUB NARASTAJĄ W CIĄGU KILKU DNI

Rozpoznanie	Diagnostyka	Leczenie
Zatrucie alkoholem	Nadużywanie alkoholu w wywiadzie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Odstawienie alkoholu, suplementacja witaminy B <sub>1</sub>
Niedobór witaminy B <sub>1</sub>	Zmniejszone stężenie witaminy B <sub>1</sub> w surowicy	Suplementacja witaminy B <sub>1</sub>
Leki (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, lit, fluorouracyl, cytarabina, metronidazol, amiodaron)	Dodatni wywiad w kierunku stosowania leków, za duże stężenie leku we krwi (gdy możliwe jest jego oznaczenie)	Odstawienie leku, suplementacja witaminy B <sub>1</sub> w celach leczniczych lub zapobiegawczych (przy stosowaniu fluorouracylu)
Substancje toksyczne (rtęć, tal, związki ołowiu, toluen, rozpuszczalniki, pestycydy)	Wywiad w kierunku zatrucia	Natychmiastowe przerwanie ekspozycji na substancję trującą
Niedokrwienny lub krwotoczny udar mózdku	MR mózgu	Przyjęcie na oddział udarowy
Rzut stwardnienia rozsianego	MR mózgu	Glikokortykosteroidy
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych podstawy czaszki (z powodu gruźlicy lub listeriozy)	MR mózgu, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z mikroskopową oceną osadu	Antybiotyki
Zapalenie mózdku (spowodowane infekcją wirusem ospy, różyczki, grypy, wirusem JC, pałeczką krztuśca)	MR mózgu, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu wykrycia pleocytozy limfocytarnej, badanie serologiczne w kierunku infekcji wirusowej	Acyklowir (w zakażeniu wirusem ospy)
Ropień mózdku	MR mózgu	Antybiotyki, drenaż chirurgiczny

Ataksję mózdkową o autosomalnie recesywnym sposobie dziedziczenia należy brać pod uwagę u każdej osoby w wieku poniżej 30 lat z przewlekłymi i stopniowo postępującymi zaburzeniami chodu i równowagi (plik wideo 1) lub z postępującymi przez miesiące i lata hipotonią i zaburzeniami sprawności ruchowej (ryc. 1, tab. 2). Typowy przebieg kliniczny jest taki jak u 18-letniego pacjenta, który został skierowany do ośrodka autorów niniejszego artykułu z powodu zaburzeń równowagi, zwłaszcza podczas schodzenia ze schodów, i zaburzeń koordynacji ruchów, stopniowo nasilających się w ciągu ostatnich 2 lat. Ataksję początkowo wykluczono z powodu braku cech zaniku mózdku w badaniu MR. W badaniu klinicznym pacjenta uwagę zwracała dysmetria przy próbie palec-nos, sakadowe ruchy gałek ocznych przy wodzeniu oraz hipotonia, osłabienie odruchów ścięgniętych i czucia wibracji na kostkach. Rozpoznanie ataksji Friedreicha potwierdzono badaniem genetycznym.

Autosomalnie recesywne ataksje mózdkowe to złożone, heterogenne, ograniczające sprawność ruchową pacjentów schorzenia neurodegeneracyjne uwarunkowane genetycznie. Ich pierwsze objawy pojawiają się najczęściej u dzieci i młodych dorosłych (tab. 3).<sup>3</sup> Objawy dotyczą zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego, obecne są również nieprawidłowości w ogólnym badaniu fizykalnym (rycina w dodatku dostępnym z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie internetowej nejm.org). Dlatego pacjenci początkowo zgłaszają się do lekarzy rodzinnych lub innych

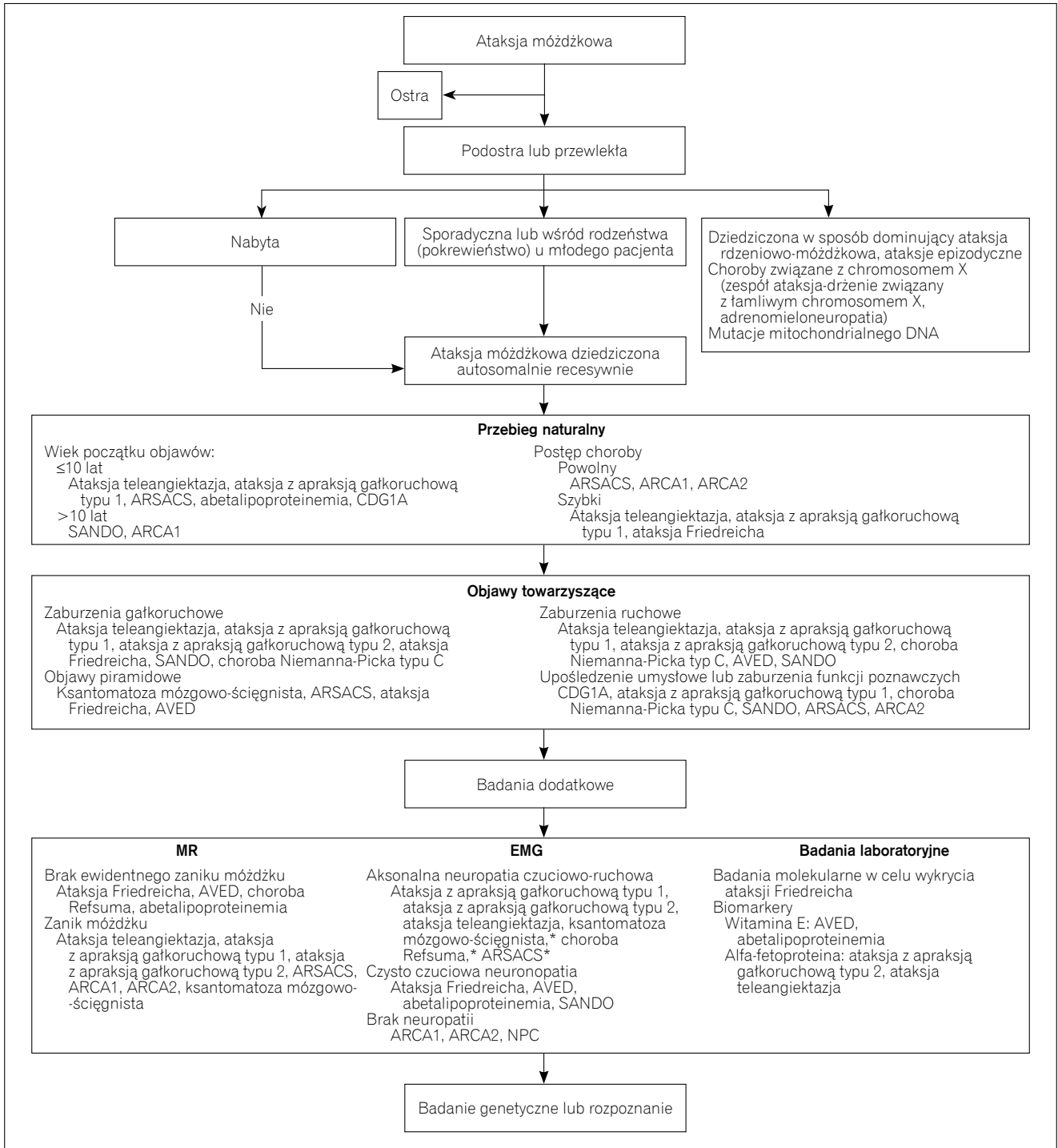
specjalistów. Do ważnych objawów neurologicznych, poza typowymi cechami ataksji, należą neuropatia obwodowa (osłabienie lub brak odruchów ścięgniętych, zaburzenia czucia wibracji na kostkach) (plik wideo 1), zaburzenia ruchowe, takie jak płasawica (plik wideo 2), dystonia (plik wideo 2) i zaburzenia gałkoruchowe (pliki wideo 1, 2, 3). Ponadto często stwierdza się objawy piramidowe – objaw Babińskiego, wzmożone odruchy ścięgnięte i spastyczność (plik wideo 1), a także upośledzenie umysłowe, zaburzenia funkcji poznawczych i padaczkę (ryc. 1).

## Najczęstsze zespoły kliniczne

### ATAKSJA FRIEDREICHA

Ataksja Friedreicha, najczęstsza ataksja mózdkowa dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, cechuje się występowaniem objawów mózdkowych oraz tylnosnurowych (z nasileniem objawów po zamknięciu oczu), arefleksją i dodatnim objawem Babińskiego<sup>6</sup> (plik wideo 1). Często występuje skolioza, która może być pierwszą oznaką choroby. Objawy pojawiają się najczęściej między 7 a 25 rokiem życia i ulegają stopniowemu nasileniu, prowadząc do zaburzeń równowagi, upadków i narastających problemów związanych z wykonywaniem aktywności codziennych, takich jak pisanie, ubieranie się, mycie się i spożywanie posiłków. Szybkość

Ataksje mózdzkowe dziedziczone w sposób autosomalny recesywny



**RYCINA 1.** Diagnostyka ataksji rdzeniowo-mózdzkowych w praktyce klinicznej.

ARCA1 – autosomalnie recesywna ataksja mózdzkowa typu 1, ARCA2 – autosomalnie recesywna ataksja mózdzkowa typu 2, ARSACS – autosomalnie recesywna spastyczna ataksja Charlevoix-Saguenay, AVED – ataksja z niedoborem witaminy E, CDG1A – wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1A, EMG – badanie elektromiograficzne, MR – rezonans magnetyczny, NPC – choroba Niemann-Picka typu C, SANDO – czuciowa aksonalna neuropatia z dyzartrią i oftalmoplegią. Gwiazdką zaznaczono autosomalnie recesywne ataksje mózdzkowe, które cechuje obecność komponentu demielinizacyjnego neuropatii czuciowo-ruchowej.

**TABELA 2. TYPOWE OBJAWY ATAKSJI MÓZDŻKOWEJ ORAZ POMYŁKI, KTÓRYCH NALEŻY UNIKAĆ, GDY ROZPOZNAWANIE ATAKSJI MÓZDŻKOWEJ JEST NIEPEWNE**

**Typowe objawy ataksji mózdkowej**

Zaburzenia precyzji ruchów, nagłe skręty tułowia  
 Trudności z chodzeniem  
 Zaburzenia równowagi, chwiejność, upadki (prowadzące do urazów)  
 Problemy z ubieraniem się, trzymaniem sztućców i pisaniem  
 Mowa bełkotliwa  
 Hipotonia, spowolnienie ruchów  
 Opóźniony rozwój ruchowy (początek chodzenia po 18 miesiącu życia)  
 Drżenie zamiarowe  
 Zawroty głowy (pacjent jest czasami kierowany do laryngologa)  
 Zaburzenia wzroku (pacjent jest czasami kierowany do okulisty)  
 Przypadkowe stwierdzenie zaniku mózdku w badaniu rezonansu magnetycznego

**Pomyłki, których należy unikać, gdy rozpoznanie ataksji mózdkowej jest niepewne**

Nieuwzględnienie choroby w diagnostyce różnicowej  
 Rozpoznanie psychiatrycznego podłoża dolegliwości  
 Podejrzenie laryngologicznego, okulistycznego, ortopedycznego lub reumatologicznego podłoża dolegliwości  
 Pominięcie kontrolnego badania klinicznego kilka tygodni po pierwszym badaniu  
 Nieskierowanie pacjenta do neurologa lub neurologa dziecięcego  
 Brak szybkiej diagnostyki ostrej ataksji mózdkowej

postępu choroby jest zmienna. Niezależność ruchową chorzy z ataksją Friedreicha tracą po 10-15 latach od początku objawów. Do nasilenia niesprawności przyczyniają się dyszartria i dysfagia.

Typowymi cechami ataksji Friedreicha, których przyczyna nie jest w pełni wyjaśniona, są brak zaniku mózdku w badaniu MR w pierwszych latach trwania choroby<sup>4</sup> (ryc. 2) oraz sakadowe ruchy gałek ocznych w trakcie fiksacji<sup>7</sup> (plik wideo 1). Oczopląs nie jest typowym objawem choroby, a istotny zanik mózdku w badaniu MR sugeruje inne rozpoznanie. Przerost lewej komory serca, obecny u około 60% pacjentów,<sup>6,8</sup> może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń rytmu i duszności, a u części chorych prowadzi do schyłkowej kardiomiopatii. Częstymi nieprawidłowościami w badaniu EKG są zaburzenia repolaryzacji. Dlatego zalecana jest dokładna ocena kardiologiczna chorych co 1-2 lata, uwzględniająca wykonanie badania EKG. U 15% osób z ataksją Friedreicha stwierdza się cukrzycę, a u 25% - nietolerancję glukozy. Przyczyną tych objawów jest zarówno postępujący niedobór insuliny i insulinooporność. Ze względu na częstość występowania ataksję Friedreicha należy podejrzewać u osób rasy białej i zamieszkujących subkontynent indyjski, w których stwierdza

się objawy mózdkowe. W takiej sytuacji elementem diagnostyki powinien być prosty test molekularny, służący do wykrycia nieprawidłowej, zwiększonej liczby powtórzeń tripletu GAA w genie *FXN* (ryc. 1).

**ATAKSJA TELEANGIEKTAZJA**

Objawy ataksji teleangiektazji,<sup>9</sup> drugiej co do częstości występowania ataksji mózdkowej dziedziczonej w sposób autosomalny recesywny, pojawiają się zwykle przed 5 rokiem życia. Dominują hipotonia i zaburzenia koordynacji ruchów, które ulegają stopniowemu nasileniu i prowadzą do utraty możliwości samodzielnego poruszania się w wieku 10 lat i śmierci w wieku zwykle 20 lat. Uwagę zwracają towarzyszące objawom ataksji teleangiektazje spojówek (plik wideo 3), zaburzenia szybkości skoordynowanych ruchów gałek ocznych (dysocjacja oczno-głowowa – przy obserwacji poruszającego się przedmiotu głowa podąża za celem szybciej niż gałka oczna) (plik wideo 4), płasawica, dystonia lub współwystępowanie obu tych objawów. Inną częstą nieprawidłowością jest czuciowo-ruchowa neuropatia aksonalna.<sup>10</sup> Pacjenci z ataksją teleangiektazją wymagają regularnego monitorowania stanu zdrowia, ponieważ są predysponowani do częstszego występowania nowotworów (szczególnie chłoniaków i białaczek) i do przewlekłych nawracających infekcji, które rozpoczynają się zwykle w młodym wieku (na przykład zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych i płuc, powodowanych często przez *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*). Przyczyną osłabienia układu odpornościowego jest niedobór immunoglobulin, dlatego często zaleca się w tych stanach dożylnie podanie immunoglobulin. Osoby będące nosicielami mutacji genu *ATM* (heterozygoty) cechuje większa częstość zachorowań na raka piersi<sup>11</sup> i na zawał serca,<sup>12</sup> wymagając więc także regularnej kontroli stanu zdrowia.

**RÓŻNORODNOŚĆ FENOTYPÓW I GENOTYPÓW ATAKSJI DZIEDZICZONYCH AUTOSOMALNIE RECESYWNIE**

Ataksje dziedziczone autosomalnie recesywnie odznaczają się znaczą heterogennością pod względem wieku początku objawów, szybkości postępu choroby i częstości występowania objawów pozamózdkowych i ogólnych (rycina w dodatku). Podobny obraz kliniczny może występować w przebiegu różnych schorzeń z tej grupy (np. ataksja Friedreicha i ataksja z niedoboru witaminy E). Z drugiej strony różne mutacje tego samego genu dla ataksji autosomalnie recesywnej (np. *FXN*, *POLG* lub *ATM*) mogą prowadzić do całkowicie odmiennych fenotypowo chorób. Znane są podtypy ataksji Friedreicha o wczesnym,<sup>13</sup> późnym<sup>14</sup> i bardzo późnym początku<sup>15</sup> (o początku objawów odpowiednio przed 10 rokiem życia, po 25 i 40 roku życia). Szybkość narastania objawów i ich nasilenie są również zmiennie i przyczyniają się do różnorodności podtypów choroby (np. ataksja Friedreicha z zachowanymi odruchami ścięgnistymi,<sup>16</sup> paraplegią spastyczną i zanikiem nerwu wzrokowego). Przyczyną

heterogenności jest niestabilny charakter głównej mutacji przyczynowej – nadmiernej liczby powtórzeń trójki nukleotydowej GAA w obrębie intronu genu *FXN*. Nasilenie i zakres objawów klinicznych korelują z długością krótszego wydłużonego allelu (w wypadku mutacji obecnej obu allelach) lub z obecnością mutacji typu zmiany sensu (obecnej u około 2% chorych, u których stwierdza się jeden nieprawidłowy allel). Niedawno opisano powoli postępujący podtyp ataksji teleangiektazji o późnym początku objawów, który cechuje znacznie mniejsza podatność na nowotwory, brak zaburzeń stężenia immunoglobulin oraz częstsze występowanie spoczynkowego.<sup>17</sup>

#### **ATAKSJE MÓZDKOWE DZIEDZICZONE AUTOSOMALNIE RECESYWNIE, KTÓRE MOGĄ BYĆ SKUTECZNIE LECZONE**

Po wykluczeniu rozpoznania ataksji Friedreicha i ataksji teleangiektazji dalsza diagnostyka powinna uwzględnić niektóre postacie potencjalnie uleczalnych autosomalnie recesywnych ataksji mózdkowych.<sup>18-24</sup> Należą do nich ataksja związana z niedoborem witaminy E (leczona alfa-tokoferolem w dawce 1500 mg dwa razy na dobę). Skuteczność leczenia jest największa u osób bez objawów i tych z bardzo niewielkimi objawami, co wskazuje na szczególnie znaczenie wczesnego postawienia prawidłowej diagnozy,<sup>18,19</sup> choroba Refsuma (leczona dietą pozbawioną kwasu fitanowego i plazmaferezami),<sup>20,21</sup> ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta (w leczeniu dorosłych stosuje się 750 mg kwasu chenedezoksycholowego w trzech dawkach dziennie), choroba Niemann-Picka typu C (w leczeniu dorosłych podaje się miglustat w dawce 600 mg na dobę). Do uleczalnych schorzeń zalicza się także abetalipoproteinemia<sup>22</sup> (leczona alfa-tokoferolem w dawce 150 mg/kg mc. w dawkach podzielonych, zależnie od stężenia witaminy E)<sup>23</sup> oraz autosomalnie recesywna ataksja mózdkowa typ 2 spowodowana niedoborem koenzymu Q10. Leczenie koenzymem Q10 w dawce 6 mg/kg mc. prowadzi do przemieszczającej redukcji objawów.<sup>24</sup>

#### **LECZENIE NIESWOISTE I DODATKOWE WSPARCIE DLA PACJENTÓW I RODZIN**

Niezależnie od diagnozy, leczenie powinno uwzględniać fizykoterapię i terapię zajęciową, zajęcia z logopedą i rehabilitację ortopedyczną, pomoc psychologa oraz niekiedy ortopedyczne zabiegi chirurgiczne w celu korekty skoliozy i deformacji stóp. Poradnictwo genetyczne może być cennym wsparciem dla krewnych osoby chorej lub dla rodziców chorego dziecka, planujących w przyszłości potomstwo. Pomoc psychologiczna dla opiekunów i członków rodziny jest często konieczna i przynosi dobre rezultaty. Także stacjonarne turnusy rehabilitacyjne dla pacjentów pozwalają zmniejszyć obciążenia opiekunów.

#### **BIOMARKERY**

Biomarkery rzadko bywają wysoko swoiste i czasami konieczne są ich powtarzalne oznaczenia. Kilka testów może być

szczególnie użytecznych podczas diagnostyki.<sup>4</sup> Oznaczenia niektórych markerów stały się elementem diagnostyki molekularnej o skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych. Przykładem jest alfa-fetoproteina, której stężenie jest zwiększone w ataksji z apraksją galkoruchową typu 2.<sup>25</sup> Stężenie alfa-fetoproteiny w surowicy jest istotnie podwyższone zarówno w przebiegu ataksji teleangiektazji, jak i w ataksji z apraksją galkoruchową typu 2,<sup>25,27</sup> choć przyczyna tego wzrostu nie została poznana. W ataksji z niedoborem witaminy E i w abetalipoproteinemii stężenie witaminy E w surowicy jest znacząco zmniejszone. Z wyjątkiem witaminy E, koenzymu Q10 i biomarkerów swoistych chorób metabolicznych, zwiększone stężenie pozostałych biomarkerów wydaje być raczej konsekwencją niż przyczyną patologii leżącej u podstaw procesu chorobowego.<sup>28-33</sup>

#### **WYNIKI BADANIA MR**

Obrazowanie MR mózgu jest podstawową metodą diagnostyki ataksji mózdkowych dziedziczonych w sposób autosomalnie recesywny (ryc. 1). Najważniejszą nieprawidłowością jest zanik mózdku widoczny na obrazach w płaszczyźnie strzałkowej (tab. 3).<sup>3,4,34</sup> Do innych ważnych objawów należą ścięczenie rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym (w ataksji Friedreicha i ataksji z niedoborem witaminy E),<sup>35</sup> zmiany w istocie białej mózdku (w ksantomatozie mózgowo-ścięgniastej, czuciowej aksonalnej neuropatii z dyzartrią i oftalmoplegią)<sup>32</sup> i zmiany w istocie białej półkul mózgu (w autosomalnie recesywniej ataksji mózdkowej typu 2 i ksantomatozie mózgowo-ścięgniastej)<sup>32,36</sup> (ryc. 2).

Rycina 1 przedstawia uproszczony algorytm diagnostyczny, stosowany w praktyce klinicznej.<sup>4</sup> Przy podejrzeniu ataksji mózdkowej dziedziczonej w sposób autosomalnie recesywny należy wykonać kilka kroków. Należą do nich: identyfikacja objawów klinicznych, odpowiednie badania laboratoryjne oraz MR mózgu i badanie elektroneuromiograficzne, które pozwalają na ustalenie rozpoznania u około połowy pacjentów.<sup>4</sup> Powyższe badania pozwalają ukierunkować dalszą diagnostykę molekularną.

## Nowe kierunki badań

#### **DANE EPIDEMIOLOGICZNE**

Przez długi czas uważano, że ataksja Friedreicha i ataksja teleangiektazja to najczęściej występujące ataksje dziedziczone w sposób autosomalnie recesywny.<sup>10</sup> W populacji europejskiej i północnoamerykańskiej ataksja teleangiektazja jest jednak schorzeniem 3-8 razy rzadszym.<sup>4,37</sup> Mimo że ataksja Friedreicha jest najczęstszą autosomalnie recesywną ataksją w Ameryce Północnej i Europie (1 przypadek na 50 000 osób), nigdy nie stwierdzono jej w Japonii, w której z kolei najczęstszą przedstawicielką tej grupy schorzeń jest ataksja z apraksją galkoruchową typu 1. Ataksja teleangiektazja jest

Ataksje mózdkowe dziedziczone w sposób autosomalny recesywny

TABELA 3. OBJAWY KLINICZNE, NIEPRAWIDŁOWOŚCI W BADANIACH LABORATORYJNYCH I OBRAZOWYCH ORAZ WYNIKI BADAŃ MOLEKULARNYCH NAJCZĘSTSZYCH ATAKSIJ AUTOSOMALNIE RECESYWNYCH

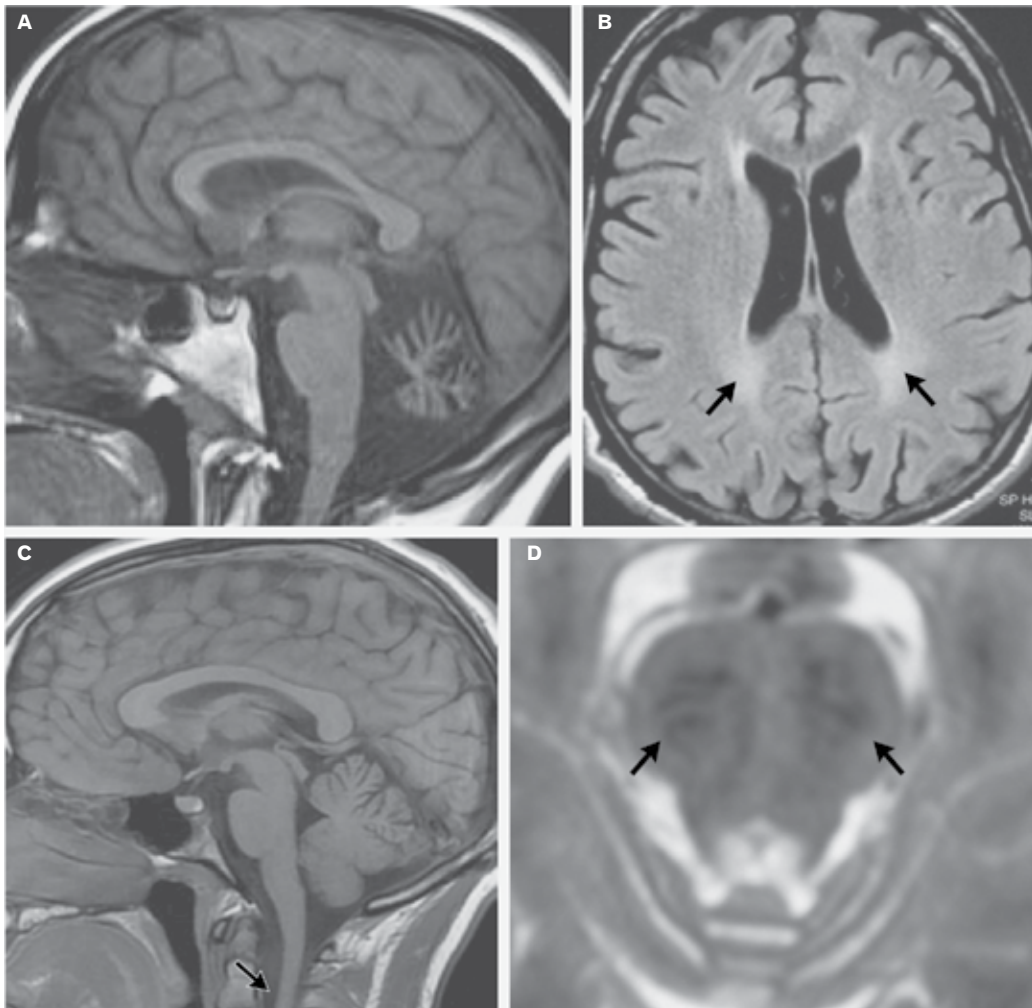
Choroba	Wiek początku objawów (lata)	Objawy kliniczne	Wyniki badań laboratoryjnych	Wynik badania MR mózgu	Gen i białko
<b>Ataksje mózdkowe z czysto czuciową neuropatią</b>					
Ataksja Friedreicha	Średnio: 16 lat, zwykle między 7 a 25 r.ż., zakres podawany w piśmiennictwie: 2-60 lat	Najczęstsza ataksja recesywna, obustronny dodatni objaw Babinskięgo, skolioza, sakadowe ruchy gałek ocznych w czasie fiksacji	Zwiększenie liczby powtórzeń tripletu GAA w 1 intronie genu <i>FXN</i>	Brak zaniku mózdku, cechy zaniku rdzenia kręgowego	<i>FXN</i> , frataksyna
Czuciowa neuropatia aksonalna z dyzartrią i oftalmoplegią	Zakres: 20-60 lat	Oftalmopareza, dyzartria, mioklonie, opadanie powiek	Wzrost stężenia kwasu mlekowego w surowicy	Zanik mózdku o zmiennym nasileniu, zmiany w istocie białej mózdku, udaropodobne zmiany ogniskowe	<i>POLG</i> , polimeraza gamma
Ataksja z niedoborem witaminy E	Średnio: 17 lat, zakres: 2-50 lat	Objawy podobne do ataksji Friedreicha, barwnikowe zapalenie siatkówki, drżenie głowy o zmiennym nasileniu	Istotnie zmniejszone stężenie witaminy E w surowicy†	Brak zaniku mózdku, zanik rdzenia kręgowego	<i>TTPA</i> , białko transferowe dla alfa tokoferolu
Abetalipoproteinemia	Od urodzenia	Wymioty, biegunka, biegunka tłuszczowa u noworodków	Zmniejszone stężenie cholesterolu, triglicerydów i witamin A, D, E i K, abetalipoproteinemia, akantocytoza	Brak cech zaniku mózdku	<i>MTP</i> , mikrosomalne białko transferu triglicerydów
<b>Ataksje mózdkowe z aksonalną neuropatią czuciowo-ruchową</b>					
Ataksja teleangiektazja	Zakres: 2-3 lata, <5 lat w większości przypadków	Teleangiektazje, dysocjacja oczno-głowowa, zwiększona podatność na infekcje i nowotwory, płasawica, dystonia lub oba te objawy razem	Zwiększone stężenie alfa-fetoproteiny w surowicy, niedobór immunoglobulin, translokacje mozaikowe (swoisty kariotyp)†	Zanik mózdku	<i>ATM</i> , zmutowane białko ataksja-teleangiektazja
Ataksja z apraksją gałkoruchową typ 1	Średnio: 7 lat, zakres 1-20 lat	Dysocjacja oczno-głowowa o zmiennym nasileniu, płasawica, dystonia lub oba te objawy razem	Zwiększone stężenie cholesterolu LDL oraz zmniejszone stężenie albumin w surowicy	Zanik mózdku	<i>APTX</i> , aprataksyna
Ataksja z apraksją gałkoruchową typ 2	Średnio: 15 lat, zakres: 7-25 lat	Dysocjacja oczno-głowowa o zmiennym nasileniu, płasawica, dystonia lub oba te objawy razem	Zwiększone stężenie alfa-fetoproteiny w surowicy†	Zanik mózdku	<i>SETX</i> , senataksyna
Gangliozyoza GM2 o późnym początku	Zakres: 15-45 lat	Spastyczność, osłabienie, dystonia, padaczka, zaburzenia funkcji poznawczych, psychoza, zajęcie rogów przednich	Niedobór heksoaminidazy A (choroba Taya-Sachsa o późnym początku), niedobór heksoaminidazy A+B (choroba Sandhoffa)	Zanik mózdku	<i>HEXA</i> (wariant Taya-Sachsa) lub <i>HEXB</i> (wariant choroby Sandhoffa)

Ataksje mózdzkowe dziedziczone w sposób autosomalny recesywny

Wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1A	Od urodzenia	Opóźnienie rozwoju umysłowego, barwnikowe zapalenie siatkówki, deformacje klatki piersiowej, padaczka	Badanie stężenia transferyny metodą ogniskowania izoelektrycznego	Zanik mózdzku	<i>PMM2</i> , fosfomannomutaza
Autosomalnie recesywna ataksja spastyczna Charlevoix-Saguena	Średnio: 2 lata, do 12 roku życia	Spastyczna parapareza, poprzedzona spastyczną ataksją, komponenta demielinizacyjna polineuropatii, przerost włókien zmielinizowanych		Zanik przednio-górnej części mózdzku, linijne hipointensywne obszary widoczne w moście w czasie T2 zależnym różnej wielkości	<i>SACS</i> , saksyna
Choroba Refsuma	Zakres: 10-20 lat	Barwnikowe zapalenie siatkówki, głuchota sensoryczna, neuropatia demielinizacyjna	Zwiększone stężenie kwasu fitanowego w surowicy <sup>†</sup>	Zanik mózdzku o zmiennym nasileniu lub mózgowa leukodystrofia	<i>PhyH</i> , hydroksylaza fitanolo-CoA i <i>PEX7</i> , <i>PEX7</i>
Ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta	Dzieciństwo	Ataksja spastyczna, upośledzenie umysłowe, otępienie lub oba objawy łącznie, żółtaki ściegłien, przewlekła biegunka, zaćma	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi <sup>†</sup>	Zanik mózdzku o zmiennym nasileniu, leukodystrofia mózgowia lub mózdzkowa	<i>CYP27</i> , hydroksylaza 27-steroli
<b>Ataksja mózdzkowa bez neuropatii</b>					
Autosomalnie recesywna ataksja mózdzkowa typ 1	Późny początek, średnio: 32 lata, zakres: 17-46 lat	Czysta ataksja	Brak	Zanik mózdzku	<i>SYNE1</i> , spectrin repeats-nuclear envelope 1
Autosomalnie recesywna ataksja mózdzkowa typ 2	Średnio: 4 lata, zakres: 1-11 lat	Upośledzenie umysłowe, mioklonie, padaczka, epizody udaropodobne, nietolerancja wysiłku fizycznego	Zwiększone stężenie kwasu mlekowego i zmniejszone stężenie koenzymu Q10	Zanik mózdzku, udaropodobne zmiany ogniskowe w mózgu	<i>ADCK3 (CABC1)</i> <sup>*</sup> kinaza 3 zawierająca domenę aarf
Choroba Niemann-Picka typ C	Zakres: 2-30 lat	Pionowa oftalmoplegia nądjądrowa, splenomegalia, dystonia, zaburzenia funkcji poznawczych	Nieprawidłowości w biopsji skóry (barwienie Filipina)	Zanik mózgu lub mózdzku o różnym nasileniu	<i>NPC1</i> , <i>NPC1</i> i <i>NPC2</i> , <i>NPC2</i>

\* Wykluczono większość wrodzonych i dziedzicznych chorób metabolicznych. LDL – lipoproteiny o małej gęstości.

† Ten biomarker jest nieprawidłowy (stężenie zwiększone lub zmniejszone) w odpowiedniej ataksji dziedziczonej autosomalnie recesywnie.



**RYCINA 2.** Obrazy MR przedstawiające cztery typy autosomalnie recesywnych ataksji mózżkowych.

**A.** Zanik mózżku znacznego stopnia u pacjenta z ataksją teleangiektazją. **B.** Zmiany o typie leukoencefalopatii okołokomorowej o umiarkowanym nasileniu (strzałki) u pacjenta z ksantomatozą mózgowo-ścięgnistą. **C.** Brak cech zaniku mózżku, obecne ścieńczenie szynowego odcinka rdzenia kręgowego u pacjenta z ataksją Friedreicha 10 lat od początku objawów. **D.** Linijne zmiany hipointensywne w moście na obrazach T2 zależnych u pacjenta z autosomalnie recesywną ataksją spastyczną Charlevoix-Saguenay.

prawdopodobnie drugą co do częstości na świecie ataksją dziedziczną autosomalnie recesywnie (1 na 150 000 osób do 1 na 200 000 osób). W Afryce natomiast drugą najczęściej występującą po ataksji Friedreicha jest ataksja z niedoborem witaminy E.<sup>38-40</sup> Choroby, takie jak ataksja z apraksją gałkoruchową typu 2,<sup>25,41</sup> autosomalnie recesywna spastyczna ataksja Charlevoix-Saguenay,<sup>38-40</sup> ataksja z niedoborem witaminy E<sup>41</sup> i ataksja z apraksją gałkoruchową typu 1<sup>29,30</sup> wymagają szerokiej diagnostyki niezależnie od pochodzenia etnicznego pacjenta.<sup>4</sup>

#### ATAKSJE Z ZABURZENIAMI SKOORDYNOWANYCH RUCHÓW GAŁEK OCZNYCH

Opisano grupę ataksji dziedzicznych w sposób autosomalny recesywny, spowodowanych nieprawidłowościami w naprawie DNA, zaburzeniami transkrypcji lub obiema tymi przyczynami jednocześnie. Do grupy tej należą takie schorzenia, jak: ataksja teleangiektazja,<sup>9,10</sup> choroba o obrazie klinicznym podobnym do ataksji teleangiektazji, ataksja z apraksją gałkoruchową typu 1 i ataksja z apraksją gałkoruchową typu 2. Do klinicznych objawów tej grupy chorób należą ataksja



mózdzkowa z zaburzeniami szybkości skoordynowanych ruchów gałek ocznych, czuciowo-ruchowa neuropatia aksonalna, dystonia, płasawica lub współwystępowanie różnych objawów (tab. 3, rycina w dodatku oraz plik wideo 1, 2, 4), które prowadzą do ciężkiej niesprawności pacjentów. Dla większości chorób znane są biomarkery, takie jak podwyższone stężenie alfa-fetoproteiny (w ataksji teleangiektazji, ataksji z apraxją gałkoruchową typu 1, i do pewnego stopnia ataksji z apraxją gałkoruchową typu 2), obniżone stężenie albumin we krwi (w ataksji z apraxją gałkoruchową typu 1). Znana jest zwiększona podatność na zachorowanie na nowotwory chorych z ataksją teleangiektazją, podobnej cechy nie stwierdzono jednak w odniesieniu do ataksji z apraxją gałkoruchową typu 1 lub 2.

W ostatnich latach rodzina ataksji mózdzkowych dziedziczonych w sposób autosomalnie recesywny powiększyła się o kilka nowych chorób, takich jak autosomalnie recesywna ataksja mózdzkowa typu 1<sup>43,44</sup> i 2,<sup>33,36</sup> ataksja zależna od rundataksyny,<sup>45</sup> ataksja z towarzyszącymi polineuropatią, utratą słuchu, barwnikowym zapaleniem siatkówki i zaćmą<sup>46</sup> oraz autosomalnie recesywna ataksja typu 3 (spowodowana mutacją kanału chlorkowego, aktywowanego przez jony wapnia ANO10).<sup>47</sup>

Kliniczne i neurofizjologiczne objawy ataksji mózdzkowych dziedzicznych autosomalnie recesywnie pozwalają podzielić je na trzy grupy (tab. 3). Do pierwszej należy ataksja mózdzkowa z czysto czuciową neuropatią, która cechuje się degeneracją neuronów zlokalizowanych w zwojach czuciowych grzbietowych. Rezultatem tych zmian jest stopniowa utrata czucia proprioceptywnego, która nie jest ograniczona tylko do kończyn dolnych. Drugą grupę stanowią ataksje z czuciowo-ruchową neuropatią aksonalną. W schorzeniach tych stwierdza się degenerację zarówno czuciowych, jak i ruchowych włókien, której nasilenie zależy od ich długości. Objawy występują przede wszystkim w obrębie kończyn dolnych. Do grupy trzeciej należą ataksje bez polineuropatii. Klasyfikacja ta jest podobna do nologicznego podziału ataksji o autosomalnie dominującym typie dziedziczenia opracowanego na podstawie zmodyfikowanej klasyfikacji Hardinga.<sup>48</sup> Podział ten obejmuje jedną grupę złożonych ataksji rdzeniowo-mózdzkowych (z towarzyszącą neuropatią) i drugą grupę ataksji czysto mózdzkowych.

## Kontrowersje związane z patofizjologią i leczeniem ataksji

### MOLEKULARNE MECHANIZMY ATAKSJI FRIEDREICHA

Początkowo główną rolę w patogenezie ataksji Friedreicha przypisywano zaburzeniom gospodarki żelaza i stresowi oksydacyjnemu. Obecnie uważa się, że są to raczej konsekwencje pierwotnego defektu molekularnego.<sup>49</sup> U podłoża ataksji

Friedricha leży zmniejszenie aktywności enzymów zawierających centra żelazowo-siarkowe (białek żelazowo-siarkowych).<sup>50</sup>

### IDEBENON W ATAKSJI FRIEDREICHA

Stwierdzono korzystny wpływ leczenia antyoksydacyjnego idebenonem na hamowanie przerostu lewej komory serca u pacjentów z ataksją Friedreicha. Nie jest jednak jasne, czy ten lek chroni przed rozwojem kardiomiopatii czy hamuje postęp objawów neurologicznych.<sup>52-56</sup> W ostatnich badaniach klinicznych nie stwierdzono korzystnego wpływu na progresję objawów kardiologicznych i neurologicznych. Dla leków aktualnie badanych lub oczekujących na przeprowadzenie prób klinicznych konieczne jest uzyskanie potwierdzenia skuteczności zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych. Do obiecujących substancji należą deferipron – chelator żelaza, pioglitazon, stabilizujący funkcję mitochondriów i inhibitory deacetylaz histonów, modulujące transkrypcję genu *FXN*.

### SZLAKI PATOFIZJOLOGICZNE

Przyczyną objawów ataksji mózdzkowych dziedzicznych autosomalnie recesywnie jest utrata funkcji zmutowanego białka. Niektóre mechanizmy patologiczne są wspólne dla kilku chorób. Przykładem są tu nieprawidłowości naprawy DNA (w ataksji teleangiektazji, ataksji z apraxją gałkoruchową typu 1 i w ataksji rdzeniowo-mózdzkowej z neuropatią typu 1), zaburzenia funkcjonowania mitochondriów (w ataksji Friedreicha, dziecięcej postaci ataksji rdzeniowo-mózdzkowej, czuciowej neuropatii aksonalnej z dyzartrią i oftalmoplegią oraz autosomalnie recesywną ataksją mózdzkową typu 2), zaburzenia powstawania lipoprotein (w ataksji z niedoborem witaminy E i abetalipoproteinemii) oraz dysfunkcja białek chaperonowych (w autosomalnie recesywną spastyczną ataksją Charlevoix-Saguenay i w zespole Marinesco-Sjögrema). Biorąc pod uwagę mnogość czynników przyczynowych, wydaje się, że nie ma jednego podstawowego mechanizmu, który prowadziłby do zaniku mózdzku. Świadczą o tym również nowo opisane choroby, takie jak autosomalnie recesywna ataksja typu 1, ataksja zależna od rundataksyny, ataksja z polineuropatią, utratą słuchu, barwnikowym zapaleniem siatkówki i zaćmą oraz autosomalnie recesywna ataksja mózdzkowa typu 3, w których, w wyniku mutacji dochodzi odpowiednio do zaburzeń struktury cytoszkieletu, białek warunkujących prawidłowy transport pęcherzykowy, lipazy i kanałów chlorkowych zależnych od jonów wapnia. Mnogość szlaków patogenetycznych przyczynia się do uszkodzenia wielu typów komórek – neuronów czuciowych, rdzeniowo-mózdzkowych i wielu rodzajów neuronów mózdzku. Pewną wspólną cechą patogenetyczną tych chorób może być duża wrażliwość neuronów mózdzku na niewielkie nawet zaburzenia metaboliczne. Dowodem tego są objawy ataksji pojawiające się po niezbyt ciężkim zatruciu alkoholem.

## Podsumowanie

Badania kliniczne i laboratoryjne pozwoliły zidentyfikować nowe geny odpowiedzialne za objawy ataksji dziedzicznych autosomalnie recesywnie i odkryć kolejne choroby. Nanotechnologia, nowoczesne metody sekwencjonowania genów wysokiej rozdzielczości oraz udoskonalanie metod bioinformatycznych pozwoli w najbliższych latach na identyfikację kolejnych rodzajów ataksji dziedzicznych w sposób autosomalnie recesywny, mimo bardzo rzadkiego ich występowania. Prawdziwe wykorzystanie w najbliższej przyszłości stanowić będzie jednak poszukiwanie skutecznych metod leczenia tych ciężkich chorób neurodegeneracyjnych.

From The New England Journal of Medicine 2012; 366: 636-646. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

### PIŚMIENICTWO

- Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010;9:885-94.
- Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3:291-304.
- Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007;6:245-57.
- Anheim M, Fleury M, Monga B, et al. 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;11:1-12.
- Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;271:1423-7.
- Durr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;335:1169-75.
- Spieker S, Schulz JB, Petersen D, Fetter M, Klockgether T, Dichgans J. Fixation instability and oculomotor abnormalities in Friedreich's ataxia. *J Neurol* 1995;242:517-21.
- Isnard R, Kalotka H, Dürr A, et al. Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation* 1997;95:2247-9.
- Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268:1749-53.
- Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:1187-96.
- Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325:1831-6.
- Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med* 2000;133:770-8.
- Anheim M, Mariani LL, Calvas P, et al. Exonic deletions of FXN cause early-onset Friedreich's ataxia. *Arch Neurol (in press)*.
- Schöls L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT, Epplen C. Friedreich's ataxia: revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 1997;120:2131-40.
- Berciano J, Infante J, García A, Polo JM, Volpini V, Combarros O. Very late-onset Friedreich's ataxia with minimal GAA1 expansion mimicking multiple system atrophy of cerebellar type. *Mov Disord* 2005;20:1643-5.
- Montermini L, Richter A, Morgan K, et al. Phenotypic variability in Friedreich ataxia: role of the associated GAA triplet repeat expansion. *Ann Neurol* 1997;41: 675-82.
- Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, et al. Clinical spectrum of ataxiatelangiectasia in adulthood. *Neurology* 2009;73:430-7.
- Amiel J, Maziere JC, Beucler I, et al. Familial isolated vitamin E deficiency: extensive study of a large family with a 5-year therapeutic follow-up. *J Inher Metab Dis* 1995;18:333-40.
- Kohlschütter A, Hübner C, Jansen W, Lindner SG. A treatable familial neuromyopathy with vitamin E deficiency, normal absorption, and evidence of increased consumption of vitamin E. *J Inher Metab Dis* 1988;11:Suppl 2:149-52.
- Hungerbühler JP, Meier C, Rousselle L, Quadri P, Bogousslavsky J, Refsum's disease: management by diet and plasmapheresis. *Eur Neurol* 1985;24:153-9.
- Jansen GA, Wanders RJ, Watkins PA, Mihalik SJ. Phytanoyl-coenzyme A hydroxylase deficiency — the enzyme defect in Refsum's disease. *N Engl J Med* 1997;337:133-4.
- Sharp D, Blinderman L, Combs KA, et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. *Nature* 1993;365:65-9.
- Muller DP, Lloyd JK. Effect of large oral doses of vitamin E on the neurological sequelae of patients with abetalipoproteinemia. *Ann NY Acad Sci* 1982;393:133-44.
- Aurè K, Benoist JF, Ogier de Baulny H, Romero NB, Rigal O, Lombès A. Progression despite replacement of a myopathic form of coenzyme Q10 defect. *Neurology* 2004;63:727-9.
- Anheim M, Monga B, Fleury M, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain* 2009;132:2688-98.
- Stray-Pedersen A, Borresen-Dale AL, Paus E, Lindman CR, Burgers T, Abrahamson TG. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia-telangiectasia. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:375-80.
- Anheim M, Fleury MC, Franques J, et al. Clinical and molecular findings of ataxia with oculomotor apraxia type 2 in 4 families. *Arch Neurol* 2008;65: 958.
- Moreira MC, Barbot C, Tachi N, et al. The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nat Genet* 2001;29:189-93.
- Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchéux S, et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003;126: 2761-72.
- Tranchant C, Fleury M, Moreira MC, Koenig M, Warter JM. Phenotypic variability of aprataxin gene mutations. *Neurology* 2003;60:868-70.
- Takashima H, Boerkoel CF, John J, et al. Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet* 2002;32:267-72.
- Tzoulis C, Engelsens BA, Telstad W, et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain* 2006;129:1685-92.
- Lagier-Tourenne C, Tazir M, López LC, et al. ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2008;82:661-72.
- Schulz JB, Boesch S, Bürk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol* 2009;5:222-34.
- Mascalchi M, Salvi F, Piacentini S, Bartolozzi C. Friedreich's ataxia: MR findings involving the cervical portion of the spinal cord. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:187-91.
- Mollet J, Delahodde A, Serre V, et al. CABC1 gene mutations cause ubiquinone deficiency with cerebellar ataxia and seizures. *Am J Hum Genet* 2008;82: 623-30.
- Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:7452-7.
- Anheim M, Chaigne D, Fleury M, et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: study of a family and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:363-8. (In French..)
- Vermeer S, Meijer RP, Pijl BJ, et al. ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia. *Neurogenetics* 2008;9:207-14. [Erratum, *Neurogenetics* 2009;10:87..]
- Engert JC, Bérubé P, Mercier J, et al. ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Québec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. *Nat Genet* 2000;24:120-5.
- Tazir M, Ali-Pacha L, M'Zahem A, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: a clinical and genetic study of 19 patients. *J Neurol Sci* 2009;278:77-81.
- Stewart GS, Maser RS, Stankovic T, et al. The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 1999;99:577-87.
- Gros-Louis F, Dupré N, Dion P, et al. Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. *Nat Genet* 2007;39:80-5.

44. Dupré N, Gros-Louis F, Chrestian N, et al. Clinical and genetic study of autosomal recessive cerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol* 2007;62:93-8.
45. Assoum M, Salih MA, Drouot N, et al. Rundataxin, a novel protein with RUN and diacylglycerol binding domains, is mutant in a new recessive ataxia. *Brain* 2010;133:2439-47.
46. Fiskerstrand T, H'Mida-Ben Brahim D, Johansson S, et al. Mutations in ABHD12 cause the neurodegenerative disease PHARC: an inborn error of endocannabinoid metabolism. *Am J Hum Genet* 2010;87:410-7.
47. Vermeer S, Hoischen A, Meijer RP, et al. Targeted next-generation sequencing of a 12.5 Mb homozygous region reveals ANO10 mutations in patients with autosomal-recessive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2010;87:813-9.
48. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;1:1151-5.
49. Seznec H, Simon D, Bouton C, et al. Friedreich ataxia: the oxidative stress paradox. *Hum Mol Genet* 2005;14:463-74.
50. Schmucker S, Martelli A, Colin F, et al. Mammalian frataxin: an essential function for cellular viability through an interaction with a preformed ISCU/NFS1/ ISD11 iron-sulfur assembly complex. *PLoS ONE* 2011;6(1):e16199.
51. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rötig A. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999;354:477-9.
52. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6:878-86.
53. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1676-9.
54. Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, et al. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy- results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J*; 161(3):639.e1-645.e1.
55. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010;67:941-7.
56. Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD007791.