

Dědičné ataxie s nástupem po 50. roce věku

doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.¹, MUDr. Emílie Vyhnálková, Ph.D.², MUDr. Simona Karamazovová¹,
MUDr. Zuzana Blichová¹, MUDr. Michaela Kuzmiak, Ph.D.¹, MUDr. Jaroslava Paulasová-Schwabová, Ph.D.¹

¹Centrum hereditárních ataxií, Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

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

Chronické ataxie s počátkem po 50. roce věku se zastoupením forem liší od ataxií s nástupem v dětství nebo v mladém dospělém věku. Článek se zaměřuje na hereditární ataxie s pozdním nástupem, zejména na nové podtypy, jako jsou CANVAS (syndrom cerebelární ataxie, neuropatie a vestibulární areflexie) a SCA27B (spinocerebelární ataxie typu 27B). Popisuje jejich klinické projevy, diagnostické metody včetně genetických vyšetření a diferenciální diagnostiku vůči jiným sporadickým progredujícím ataxiím, jako je například multisystémová atrofie typu C. Představujeme hlavní principy diagnostiky hereditárních ataxií a postupy používané v Centru hereditárních ataxií FN Motol zahrnující klinické vyšetření a kombinaci laboratorních, zobrazovacích a genetických testů, které umožňují vyloučení získaných příčin a pragmatickou diagnostiku hereditárních onemocnění.

Klíčová slova: hereditární ataxie, CANVAS, SCA27B, FXTAS, multisystémová atrofie typu C, genetická diagnostika, neurodegenerativní onemocnění.

Hereditary ataxias with onset after the age of 50

Chronic ataxias with onset after the age of 50 differ significantly from ataxias with childhood or early adulthood onset. This article focuses on late-onset hereditary ataxias, particularly on new subtypes such as CANVAS (Cerebellar Ataxia, Neuropathy, and Vestibular Areflexia Syndrome) and SCA27B (Spinocerebellar Ataxia type 27B). It describes their clinical manifestations and diagnostic methods, including genetic testing and differential diagnosis against other sporadic ataxias, such as Multiple system atrophy type C. We present the main principles of diagnosing hereditary ataxias and the diagnostic approach used at the Center of Hereditary Ataxias at the Motol University Hospital, which includes a combination of laboratory, imaging, and genetic tests that allow for the exclusion of acquired causes and a pragmatic diagnosis of hereditary diseases.

Key words: hereditary ataxia, CANVAS, SCA27B, FXTAS, multiple system atrophy type C, genetic diagnostics, neurodegenerative diseases.

Úvod

Přístup k diagnostice chronických ataxií s počátkem po 50. roce věku se výrazně liší od postupu v dětském a mladém dospělém věku. S věkem postupně přibývá získaných příčin, objevuje se idiopatická neurodegenerace – multisystémová atrofie typu C (MSA-C) a výrazně klesá prevalence dědičných metabolických ataxií. Naopak existují dědičné

ataxie, pro které je typický začátek až po 50. roce věku. Mimo premutaci fragilního X chromozomu (FXTAS) sem patří 2 dědičné ataxie identifikované v posledních letech – SCA27B (spinocerebelární ataxie typu 27b) a canvas (syndrom cerebelární ataxie, neuropatie a vestibulární areflexie), které nejspíše budou patřit mezi nejčastější dědičné ataxie vůbec.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Podpořeno projektem č. LX22NPO5107 (MŠMT):
Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):31-36
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.070>
Článek přijat redakcí: 17. 9. 2024
Článek přijat k publikaci: 28. 10. 2024

doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.
martin.vyhnalek@fnmotol.cz

V následujícím textu shrnujeme poznatky o chronických ataxiích se začátkem po 50. roce věku s důrazem na ataxie dědičné. Podrobněji se věnujeme nově identifikovaným podtypům a krátce zmiňujeme diferenciální diagnostiku s ohledem na MSA-C a další nedědičné chronické ataxie. Představujeme komplexní diferenciálně diagnostický postup používaný v Centru hereditárních ataxií FN Motol.

CANVAS

Syndrom cerebelární ataxie, neuropatie a vestibulární areflexie (CANVAS) je autozomálně recesivní (AR) neurodegenerativní onemocnění s pozdním nástupem, které se projevuje mozečkovým syndromem, axonální senzoricou polyneuropatií a vestibulární hypo- až areflexií (Danková et al., 2021). Ač byl klinický syndrom popsán již před mnoha lety, jeho genetická příčina byla zjištěna až v roce 2019 (Szmulewicz et al., 2011; Cortese et al., 2019). Tou je expanze repetitivní sekvence AAGGG v intronu 2 genu *RFC1*. Průměrný věk začátku neurologických příznaků je 52 let (19–76 let). Již první studie v italské populaci poukázovala na to, že CANVAS je nejčastější příčina sporadické cerebelární ataxie v pozdním věku a vysvětluje až čtvrtinu těchto případů. Avšak další studie na jiných kohortách došly často k nižší prevalenci. Více než polovina pacientů si v důsledku kombinovaného postižení periferních nervů, mozečku a rovnovážného ústrojí stěžuje nejdříve na **poruchu rovnováhy, která se zvyrazňuje za šera**. Mozečkové postižení je nespecifické, v prvních letech onemocnění většinou mírné. Kromě neo- a paleocerebelárního syndromu jsou časté okoohybné poruchy typu pohledového či downbeat nystagmu. V pozdních stadiích se přidává dysartrie a dysfagie. Postižení periferních nervů vede k častým senzoricým příznakům převážně na akrech dolních končetin, jako je například taktilní hypestezie, porucha vibračního čítí či neuropatická bolest. Ty jsou přítomné u více než 2/3 pacientů. Na neurologickém vyšetření může být patrná hypo- či areflexie šlachookosticových reflexů. Vzhledem k selektivnímu postižení senzoricých vláken není CANVAS spojený se svalovou slabostí ani atrofií (Cortese et al., 2020). EMG vyšetření u pacientů s CANVAS prokazuje **axonální senzoricou neuropatii**, která se

projevuje absencí nebo výrazným snížením senzoricých akčních potenciálů, zatímco motorické akční potenciály jsou většinou zachovány. Tento nález odlišuje CANVAS od jiných neurodegenerativních ataxií, jako je například Friedreichova ataxie. U části pacientů může neuropatie dominovat klinickému obrazu, a proto je CANVAS uváděn jako jedna z příčin senzoricé neuropatie ve starším věku, na kterou je třeba v diferenciální diagnostice myslet, zejména je-li spojena s poruchami rovnováhy.

Devadesát procent pacientů má přítomnou **oboustrannou vestibulopatii**, která přispívá k poruše rovnováhy a má též za následek oscilopsii (rozpochybovaný obraz) při pohybech hlavou, kterou udává cca 30 % pacientů (Migliaccio, 2004). Vzhledem k chronickému postižení není vestibulopatie spojena s rotační závratí.

Zajímavou a velmi specifickou známkou udávanou nadpoloviční částí pacientů s CANVAS je **chronický suchý kašel** neodpovídající na standardní symptomatickou léčbu, který může předcházet neurologické příznaky až o několik desetiletí! Součástí onemocnění může být i **autonomní dysfunkce** včetně posturální hypotenze, erektilní či močové dysfunkce, která je však zřídka invalidizující (Cortese et al., 2022).

Celková progresse onemocnění je pomalá, jen polovina pacientů potřebuje oporu při chůzi v prvních 10 letech onemocnění a jedna čtvrtina je upoutána na vozík v prvních 15 letech průběhu.

Magnetická rezonance (MRI) může ukázat nespecifickou mozečkovou atrofii (Cortese et al., 2020).

Z důvodu autozomálně recesivní (AR) dědičnosti se v praxi v České republice vyskytuje onemocnění zejména sporadicky, popřípadně u několika sourozenců a nepřenáší se z generace na generaci. Vzhledem k povaze mutace (expanze pentanukleotidových repeatů v nekódující části genu) není onemocnění diagnostikovatelné celoexomovým sekvenováním (WES) a je nutná cílená analýza. Malá část pacientů jsou složeni heterozygoti – jsou nosiči kombinace expanze na jedné alele genu *RFC1* s bodovou mutací na alele druhé. Z těchto důvodů se v případě nálezu heterozygotní expanze u pacienta s vyjádřeným syndromem CANVAS doporučuje doplnit cílenou sekvenaci genu *RFC1*.

Progrese onemocnění je pomalá a po 10 letech trvání klinických příznaků chodí 45 % pacientů bez opory, po 15 letech klinického průběhu je pak 25 % pacientů odkázáno na invalidní vozík (Cortese et al., 2020).

SCA 27B

Spinocerebelární ataxie 27B (SCA27B) je nově identifikovaná autozomálně dominantně (AD) dědičná neurodegenerativní ataxie, která je způsobena expanzí GAA repetitivní sekvence v intronu 1 (nekódující části) genu *FGF14* (Rafehi et al., 2023; Pellerin et al., 2023). Alely s délkou 300 a více GAA repetitivních jsou považovány za plně penetrantní, alely s délkou 250–300 mají penetranci neúplnou. Expanze GAA repetice v genu *FGF14* je geneticky nestabilní, což znamená, že počet opakování může během přenosu z generace na generaci kolísat. Zajímavé je, že u matek dochází často k nárůstu počtu opakování při přenosu na potomky, zatímco u otců může dojít k jejich snížení a přenos onemocnění od otců je tedy méně častý. Tento fakt je také jednou z příčin, proč se navzdory autozomálně dominantní dědičnosti onemocnění velmi často objevuje sporadicky. Na rozdíl od klasických SCA s expanzí polyglutaminových repeatů není zatím jasné, jak ovlivňuje délka repeatů věk nástupu onemocnění a jeho progresi. V dosavadních studiích nebyl pozorován rozdíl v zastoupení pohlaví, podobně jako u jiných AD dědičných tripletových onemocnění (Pellerin et al., 2024).

Toto onemocnění bylo poprvé identifikováno relativně nedávno, přičemž výzkum ukazuje, že může být jednou z častějších příčin sporadických cerebelárních ataxií s pozdním nástupem. V evropských kohortách dle dosavadních studií vysvětluje v 15–30 % nevyřešených případů ataxií s pozdním nástupem (Pellerin et al., 2024). V české kohortě to je však v tuto chvíli až 50 % případů.

Pacienti s SCA27B mají typicky pozdní nástup příznaků, obvykle v páté až sedmé dekádě, přičemž onemocnění se projevuje zejména **progredující cerebelární ataxií převažující na dolních končetinách**. První příznak je většinou porucha rovnováhy.

Pro onemocnění je dále charakteristický **downbeat nystagmus**, který může někdy dominovat klinickému obrazu.

Kromě klasického chronicky progredientního průběhu udává asi polovina pacientů výrazné **epizodické příznaky** trvající minuty až dny, které mohou zahrnovat zhoršení chůze, závratě či zhoršení řeči. Tyto epizody mohou předcházet manifestaci ataxie o několik let. Časté jsou i výrazné fluktuace stavu během dne. Tato výrazná variabilita odlišuje SCA27B od ostatních ataxií. V diferenciální diagnostice může v počátku imponovat jako onemocnění ze skupiny epizodických ataxií.

Fenotypicky není onemocnění ještě důkladně prozkoumáno, zdá se, že součástí manifestace může být i neuropatie či vestibulární hyporeflexie, naopak onemocnění se nezdá být doprovázeno výraznějším kognitivním deficitem.

Magnetická rezonance (MRI) mozku je u pacientů se SCA27B nespecifická – často ukazuje **atrofii mozečku**, která může být v počátečních stadiích mírná a nemusí být tedy jasně patrná.

Celkově je progresse onemocnění relativně pomalá a vzácně vede k upoutání na vozík. Polovina pacientů potřebuje jednostrannou oporu po 8 letech průběhu a oporu oboustrannou po 15 letech symptomatického onemocnění (Wilke et al., 2023).

Velmi nadějně jsou údaje z pilotních studií prokazující excelentní efekt blokátoru draslíkových kanálů 4-aminopyridinu (4-AP) u pacientů s SCA27B. 4-AP obnovuje excitabilitu mozečkových Purkyňových buněk, která je narušena v důsledku mutace. Dosud byl rutinně používán k léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou. U pacientů s SCA27B na této terapii dochází velmi rychle ke zlepšení dowbeat nystagmu, ovlivnění chronické ataxie a snížení počtu a závažnosti epizodických neurologických příznaků (Wilke et al., 2023). T. č. je v Centru hereditárních ataxií FN Motol léčeno 4-AP 20 pacientů a naše zkušenosti potvrzují excelentní efekt referovaným v pilotních studiích.

FXTAS

Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS), syndrom premutace fragilního X chromozomu s tremorem/ataxií, je X-vázané neurodegenerativní onemocnění asociované s premutací genu *FMR1* v podobě

expanze v rozsahu 55–200 CGG tripletů¹. FXTAS obvykle nastupuje po 50. roce věku, průměrný začátek obtíží je kolem 60 let a stejně jako u ostatních X-vázaných onemocnění postihuje zejména muže.

Pro syndrom je typické, že cerebelární ataxie se manifestuje výrazným zejména **intenzivním třesem**, později se přidává **ataxie s pády** a **parkinsonský syndrom** s třesem klidovým. Klinické projevy jsou velmi variabilní, u části pacientů může onemocnění probíhat pod obrazem eseciálního tremoru. Kromě motorických projevů se u pacientů může vyskytnout **kognitivní deficit s neuropsychiatrickými příznaky** (deprese, apatie) a neuropatie (Leehey, 2009).

Dle retrospektivní studie se pády objevují v průměru za 6 let a nutnost použití chodítka za 15 let od prvních příznaků (Leehey et al., 2007).

K diagnóze nás může nasměrovat typický nález na **MRI mozku** – hyperintenzity bílé hmoty ve splenium corporis callosi a ve středních mozečkových pedunklech na T2 vážených obrazech, dále je přítomná i difúzní atrofie mozku a mozečku. Přítomnost tohoto nálezu u pacientů s třesem či ataxií by vždy měla vést k indikaci cíleného genetického vyšetření (Cabal-Herrera et al., 2020).

Premutace *FMR1* je relativně častá, postihuje asi 1 z 400–850 mužů a 1 z 150–300 žen, přičemž ne všichni nosiči této mutace vyvinou FXTAS. Onemocnění není plně penetrantní, u mužů s premutací se klinické příznaky FXTAS objevují u 40–75 % případů, zatímco u žen je riziko výrazně nižší, kolem 16–20 %. Nosiči premutace mohou kromě FXTAS trpět i dalšími poruchami, jako je vysoký krevní tlak, migrény, problémy se štítnou žlázou nebo poruchy spánku. U žen s premutací je častá i primární ovariální insuficience (Cabal-Herrera et al., 2020).

Ostatní hereditární ataxie

Autozomálně dominantní (AD) ataxie s expanzí polyglutaminových trinukleotidových repeatů (AD-SCA-Q) (např. SCA 1, 2, 3, 6 a 17) začínají typicky ve třetí až čtvrté dekádě. Věk začátku onemocnění i průběh je závislý na počtu repetitív – se zvyšujícím se počtem klesá věk nástupu onemocnění a stoupá závažnost průběhu. U pacientů s relativně malou expanzí

může onemocnění začínat i po 50. roce věku. V těchto případech probíhá většinou velmi pomalu a často nevede k výraznější invalidizaci ani zkrácení délky života. Pozornost je třeba věnovat fenoménu anticipace, kdy z generace na generaci může narůstat počet opakování a onemocnění se tedy v další generaci může projevit dříve a progredovat rychleji. Pro většinu AD-SCA-Q je typická relativně výrazná atrofie mozečku a často i mozkového kmene, na MRI mozku může být přítomen i příznak kříže na T2 vážených obrazech, což může vést k záměně za MSA-C (Rudaks et al., 2024).

V kohortě ataxií s nástupem po 50. roce věku existují vzácně i pacienti s autozomálně recesivní (AR) Friedreichovou ataxií (opět se jedná o pacienty s minimální expanzí či bodovou mutací na jedné z mutovaných alel), u které je typický nástup prvních příznaků do 25 let věku. Průběh bývá u těchto pacientů výrazně mírnější než u klasické formy s nástupem v dětství či časně dospělosti a je typický i jinými fenotypovými rozdíly, jako například nepřítomností pes cavus, možným zachováním reflexů na dolních končetinách atd. (Alvarez et al., 2013).

Multisystémová atrofie typu C (MSA-C)

Multisystémová atrofie (MSA) je idiopatické neurodegenerativní onemocnění ze skupiny synukleinopatií. Klinicky je charakterizovaná postupně vzniklým a relativně rychle progredujícím **parkinsonským syndromem**, kombinovaným s **autonomní dysfunkcí** (močové obtíže či posturální hypotenze). Stejně jako u ostatních synukleinopatií předchází často manifestaci motorických příznaků porucha chování vázané na REM spánek, projevující se motorickým neklidem ve spánku, a to zejména v druhé části noci. Mozečkový podtyp MSA – MSA-C je dále spojen s degenerací mozečku a jeho drah, klinicky se projevující jako **mozečkový syndrom**.

Na magnetické rezonanci mozku nacházíme atrofii putamen, pontu a mozečku, na T2 vážených sekvencích pak příznak kříže (hot cross bun sign). V klinické praxi může být odlišení MSA-C od monogenně podmíněné degenerativní mozečkové ataxie s pozdním

¹Za normálních okolností mají jedinci mezi 5 a 54 opakováními CGG. Plně vyjádřená mutace (více než 200 CGG repetitív) je druhá nejčastější příčina mentální retardace – syndrom fragilního X. Jedinci s 55–200 CGG repetitívami se označují jako nositelé premutace.

Tab. 1. Shrnutí nejčastějších dědičných ataxií se začátkem po 50. roce věku a jejich srovnání se sporadickým neurodegenerativním onemocněním MSA-C

	SCA27B	CANVAS	FXTAS	AD-SCA-Q	MSA-C
Dědičnost	AD	AR	X-vázaná (převaha mužů)	AD	Sporadický výskyt
Klinická manifestace	<ul style="list-style-type: none"> mozečkový syndrom s převahou na dolních končetinách dysartrie častý epizodický průběh či výrazné fluktuace stavu 	<ul style="list-style-type: none"> mozečkový syndrom zpočátku často nespecifická porucha rovnováhy (kombinace mozečkového syndromu, vestibulopatie a senzitivní polyneuropatie) 	<ul style="list-style-type: none"> iniciálně intenzívní tremor mozečkový syndrom parkinsonský syndrom kognitivní porucha 	<ul style="list-style-type: none"> progredující mozečkový syndrom <p>V závislosti na podtypu SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> polyneuropatie pyramidový syndrom extrapyramidový syndrom (včetně dystonie či chorey) 	<ul style="list-style-type: none"> progredující extrapyramidový syndrom rychleji progredující mozečkový syndrom než u SCA dysautonomie
MRI obraz	<ul style="list-style-type: none"> nespecifický častá mírná mozečková atrofie 	<ul style="list-style-type: none"> nespecifický možná mírná mozečková atrofie 	<ul style="list-style-type: none"> hyperintenzity v mozečkových pedunklech na T2 vážených obrazech 	<p>V závislosti na podtypu SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> častá výrazná atrofie mozečku i mozkového kmene možné hyperintenzity mozečkových pedunklů i hot cross bun sign na T2 vážených obrazech 	<ul style="list-style-type: none"> atrofie mozečku a pontu hyperintenzity v mozečkových pedunklech na T2 vážených obrazech hot cross bun sign na T2 vážených obrazech
Specifické známky poukazující na onemocnění	<ul style="list-style-type: none"> epizodický průběh fluktuace 	<ul style="list-style-type: none"> chronický kašel dominující porucha rovnováhy axonální senzorycká neuropatie na EMG 	<ul style="list-style-type: none"> hyperintenzity v mozečkových pedunklech na T2 vážených obrazech prominentní třes možný kognitivní deficit 	<p>V závislosti na podtypu SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> většinou nespecifický, pomalu progredující mozečkový syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> kombinace s parkinsonským syndromem časně vyjádřená výrazná dysautonomie
Rychlost vývoje a prognóza	<ul style="list-style-type: none"> pomalá progresse, polovina pacientů vyžaduje oporu po 8 letech průběhu, nejspíše nezkracuje život 	<ul style="list-style-type: none"> progrese pomalá – 45% pacientů chodí bez opory po 10 letech příznaků, upoutání na vozík 25% pacientů po 15 letech průběhu 	<ul style="list-style-type: none"> přežití variabilní 5–25 let potřeba opory průměrně po 10 letech průběhu 	<ul style="list-style-type: none"> u AD-SCA-Q s nástupem po 50. roce věku většinou velmi pomalá progresse nevedoucí ke ztrátě lokomoce 	<ul style="list-style-type: none"> rychlejší než u hereditárních ataxií s nástupem po 50. roce věku průměrné přežití 6–10 let od začátku příznaků

nástupem obtížné – klinické příznaky zmíněné výše i nálezy na mozku včetně příznaku kříže a atrofie pontu lze pozorovat i u části pacientů s dědičnými ataxiemi. Z těchto důvodů může být zejména na počátku onemocnění rozhodnutí, zda pacienta komplexně geneticky vyšetřovat, nejednoznačné. Pro MSA-C je typický rychlý průběh, kdy většina pacientů potřebuje oporu při chůzi již v prvních 3–5 letech nemoci a očekávaná délka života je obvykle 6–10 let od diagnózy, což kontrastuje s výrazně pomalejším průběhem u většiny dědičných ataxií s nástupem po 50. roce věku. Další argumenty pro MSA může přinést komplexní vyšetření autonomních funkcí a EMG sfinkterů. Závažná dysautonomie častá u MSA je u ataxií s pozdním nástupem vzácná. V pokročilé fázi výzkumu je metoda umožňující přímý průkaz alfasynukleinu v mozkomíšním moku (RT-QuIC), která vykazuje vysokou senzitivitu a specifitu pro diagnostiku synukleinopatií (Fanciulli et Wenning, 2015; Wenning et al., 2022).

Autoimunitní ataxie

Paraneoplastické autoimunitní ataxie asociované s antigeny anti-Yo, Ri či Hu probíhají

subakutně, čímž se zásadně odlišují od degenerativních ataxií. Výjimkou je neparaneoplastická autoimunitní ataxie asociovaná s protilátkami anti-GAD (protilátky proti dekarboxyláze glutamové kyseliny), která může mít průběh pomalejší (rozvoj obtíží v řádu měsíců) a může tak napodobovat rychleji probíhající ataxie degenerativní. Z těchto důvodů je doporučeno vyšetření na anti-GAD u všech ataxií se subakutním i chronickým nástupem. Tyto protilátky jsou přítomny i u onemocnění diabetes mellitus 1. typu, v případě anti-GAD asociované encefalidity je však zvýšení protilátek oproti normě mnohonásobné (Dade et al., 2020).

Doporučený postup diagnostiky chronických ataxií se začátkem po 50. roce věku

I když se hereditární ataxie se začátkem po 50. roce věku liší svými klinickými projevy i nálezy na doplňujících vyšetřeních (Tab. 1), existují významné fenotypické překryvy, které většinou neumožňují provést zcela cílenou genetickou diagnostiku.

Diagnostická strategie chronických ataxií po 50. roce věku aplikovaná v Centru heredi-

tárních ataxií shrnutá v tabulce 2 vychází z dřívě publikovaných doporučení pro diagnostiku ataxií s nástupem v dospělosti a reflektuje nově popsané ataxie s pozdním nástupem (SCA27B a CANVAS). V prvním kroku je doporučeno vyloučit časně léčitelné příčiny ataxií. V dif. dg. je třeba mít na paměti i možnou pozdní manifestaci Wilsonovy nemoci (a to zejména u pacientů s jaterní lézí či hyperintenzitami v zadní jámě na T2 vážených obrazech). V druhém kroku zvažujeme provedení lumbální punkce včetně stanovení 14-3-3 proteinu (zejména v případě akutního či subakutního nástupu, systémových příznaků či jiných argumentů pro zánětlivou etiologii) a rozšířená laboratorní vyšetření. Ve třetím kroku se pak provádí molekulárně genetická vyšetření – nejdříve většinou základní panel AD ataxií, FRDA, CANVAS a SCA27B. Vyšetření FXTAS není automaticky součástí standardního panelu a analýzu indikujeme jen v případě klinického podezření – zejména při kombinaci cerebelární ataxie s intenzívním třesem a s hypersignálními změnami v mozečkových pedunklech popřípadě u pacientů se slučitelným klinickým obrazem a přítomností syndromu

INZERCE

Tab. 2. Postup vyšetření u nových pacientů s chronickou progresivní ataxií (Vyhnálková et al., 2019; Wood, 2012; Todd et al., 2019). Navrhovaný postup vyšetření u pacientů s chronickou progresivní ataxií, vyšetření označená šedě doporučujeme vyšetřit na neurologii v místě bydliště, ostatní vyšetření zajišťuje Centrum hereditárních ataxií. V odůvodněných případech může základní panel SCA, FRDA, CANVAS i SCA 27B indikovat i neurolog mimo centrum, vyšetření FXTAS a NGS je vázána na indikaci klinického genetika. Adaptováno z článku Vyhnálková et al., 2019

1. krok u všech pacientů	OA, RA a klinické vyšetření
	Základní laboratoř (vč. B ₁₂ , CDT, anti-GAD protilátky, ŠŽ, KO + diff, JT, cholesterol, serologie lues, ceruloplazmin, vč. Cu v moči) MRI mozku (vč. C míchy ²)
2. krok (zvážit dle klinického podezření a celkového kontextu)	Vyšetření likvoru (vč. 14-3-3 proteinu ³)
	Elektrofyzilogická vyšetření PNS a CNS ■ EMG, evokované potenciály (VEP, SSEP) ⁴
	Rozšířená laboratorní vyšetření (vitamin E, AFP, ceruloplazmin, Cu v moči, laktát, albumin, CK, paraneoplastické protilátky, antigliadinové protilátky)
3. krok	Další klinická vyšetření (oční vyšetření Kayserova-Fleischerova prstence při podezření na Wilsonovu nemoc ⁵)
	Genetická vyšetření (konkrétní postup dle klinického obrazu a typu dědičnosti, indikována a prováděna ve FN v Motole): ■ základní SCA panel (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 28), Friedreichova ataxie (FRDA) + CANVAS + SCA27B ■ FXTAS v případě klinického podezření ⁶ Při negativě genetických vyšetření uvedených výše a přetrvávajícím klinickým podezření na dědičnou příčinu ataxie zvážit: ■ sekvenování nové generace (NGS) ■ cílená analýza vzácných příčin dle specifických klinických příznaků přímým sekvenováním

¹ Neurologická manifestace Wilsonovy nemoci je po 50. roce věku velmi vzácná, u ataxií na Wilsonovu nemoc pomýšlíme v případě sugestivního nálezu na MR, přítomnosti jaterní léze či kombinaci ataxie s postižením psychiatrickým či extrapyramidovým.

² Zvažovat při výrazných míšních příznacích vedoucích k podezření na patologii míšní.

³ V případě akutního či subakutního nástupu, systémových příznaků či jiných argumentů pro zánětlivou etiologii, při podezření na prionové onemocnění.

⁴ Porucha senzorických míšních drah, zrakové dráhy a periferních nervů jsou velmi časté u velké části pacientů s SCA, jejich postižení není typické MCA-C.

⁵ Indikovat při kombinaci tremor – ataxie s nástupem po 50. roce věku, anamnéze sy. Fragilního X či FXTAS v rodině či sugestivních změnách na MR.

fragilního X (mentální retardace) v rodině. Při negativě panelu a přetrvávajícím podezření na dědičnou etiologii obtíží indikujeme ve

spolupráci s klinickým genetickým celoxomové sekvenování (WES) založené na meto- dice sekvenování nové generace (NGS), které

umožňuje najednou vyšetřit několik set genů asociovaných s ataxiemi (z podstaty metody však neumožňuje diagnostikovat onemocnění způsobená expanzí repetitivních sekvencí či mutacemi v nekódujících částech genomu a nelze tedy touto metodou nahradit standardní panel ataxií popsaný výše).

Závěr

Objev nových příčin dědičných ataxií ve stáří výrazně změnil náhled na poruchy rovnováhy ve starším věku, snížil počet nediodagnostikovaných případů a v případě SCA27B přinesl i výrazné možnosti léčebného ovlivnění obtíží. Na většinu ostatních degenerativních ataxií s pozdním nástupem není t. č. k dispozici specifická léčba, avšak i u neléčitelných ataxií má správná diagnostika zásadní význam nejen pro individuální prognózu, ale i pro zabránění dalším neúčelným diagnostickým procedurám. U dědičných ataxií je pak informace důležitá i pro ostatní rodinné příslušníky a úzká spolupráce s klinickým genetickým je v tomto stěžejní. Centrum hereditárních ataxií FN Motol je superkonziliárním centrem zapojeným do evropské sítě center pro vzácná onemocnění ERN-RND, které zajišťuje komplexní diagnostiku a v případě dostupnosti pak specifickou léčbu hereditárních ataxií. V případě potřeby konzultace či pro objednání pacienta nás kontaktujte na emailu ataxie@fnmotol.cz.

LITERATURA

- Alvarez V, Arnold P, Kuntzer T. Very late-onset Friedreich ataxia: later than life expectancy? *J Neurol*. 2013;260(5):1408-1409. doi:10.1007/s00415-013-6874-6.
- Cabal-Herrera AM, Tassanakijpanich N, Salcedo-Arellano MJ, et al. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications. *IJMS*. 2020;21(12):4391. doi:10.3390/ijms21124391.
- Cortese A, Curro' R, Vegezzi E, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): genetic and clinical aspects. *Pract Neurol*. 2022;22(1):14-18. doi:10.1136/practneurol-2020-002822.
- Cortese A, Simone R, Sullivan R, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet*. 2019;51(4):649-658. doi:10.1038/s41588-019-0372-4.
- Cortese A, Tozza S, Yau WY, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain*. 2020;143(2):480-490. doi:10.1093/brain/awz418.
- Dade M, Berzger G, Izquierdo C, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *IJMS*. 2020;21(10):3701. doi:10.3390/ijms21103701.
- Danková M, Mušová Z, Jeřábek J, et al. CANVAS – nově identifikovaná genetická příčina ataxie s pozdním nástupem. Popis prvních diagnostikovaných pacientů v České republice. *Cesk Slov Neurol N*. 2021;84/117(4). doi:10.48095/ccsnn2021397.
- Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-System Atrophy. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2015;372(3):249-263. doi:10.1056/NEJMra1311488.
- Leehey MA, Berry-Kravis E, Min S, et al. Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Movement Disorders*. 2007;22(2):203-206. doi:10.1002/mds.21252.
- Leehey MA. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome: Clinical Phenotype, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Investigative Medicine*. 2009;57(8):830-836. doi:10.2310/JIM.0b013e3181af59c4.
- Migliaccio AA. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain*. 2004;127(2):280-293. doi:10.1093/brain/awh030.
- Pellerin D, Danzi MC, Renaud M, et al. Spinocerebellar ataxia 27B: A novel, frequent and potentially treatable ataxia. *Clinical & Translational Med*. 2024;14(1):e1504. doi:10.1002/ctm2.1504.
- Pellerin D, Danzi MC, Wilke C, et al. Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia. *N Engl J Med*. 2023;388(2):128-141. doi:10.1056/NEJMoa2207406.
- Rafehi H, Read J, Szmulewicz DJ, et al. An intronic GAA repeat expansion in FGF14 causes the autosomal-dominant adult-onset ataxia SCA27B/ATX-FGF14. *The American Journal of Human Genetics*. 2023;110(1):105-119. doi:10.1016/j.ajhg.2022.11.015.
- Rudaks LI, Yeow D, Ng K, Deveson IW, et al. An Update on the Adult-Onset Hereditary Cerebellar Ataxias: Novel Genetic Causes and New Diagnostic Approaches. *Cerebellum*. Published online May 18, 2024. doi:10.1007/s12311-024-01703-z.
- Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1233(1):139-147. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06158.x.
- Todd PK, Shakkottai VG. Overview of cerebellar ataxia in adults. Published online 2019.
- Vyhnálková E, Mušová Z, Zumrová A, et al. Dědičné cerebelární ataxie u dospělých. *Neurol. praxi*. 2019;20(5):344-350. doi:10.36290/neu.2019.139.
- Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Movement Disorders*. 2022;37(6):1131-1148. doi:10.1002/mds.29005.
- Wilke C, Pellerin D, Mengel D, et al. GAA- FGF14 ataxia (SCA27B): phenotypic profile, natural history progression and 4-aminopyridine treatment response. *Brain*. 2023;146(10):4144-4157. doi:10.1093/brain/awad157.
- Wood NW. *Neurogenetics: A Guide for Clinicians*. Cambridge University Press; 2012.