

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 poukazovala 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 senzorickým 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 senzorických 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 senzorických akčních potenciálů, zatímco motorické akční potenciály jsou většinou zachovány. Tento nálezu 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 repetice 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.