

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2015.03

Otozomal Dominant Serebellar Ataksiler

Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias

Gülşay KENANGİL,¹ Ayşe BORA TOKÇAER²¹Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Otozomal dominant kalıtım gösteren ataksiler a) spinoserebellar ataksiler (SSA), b) epizodik ataksiler ve c) SSA benzeri diğer otozomal dominant ataksiler (Dentatopallidolusian atrofi, frajil X ilişkili tremor-ataksi sendromu) olarak üç bölüme incelenebilir. Spinoserebellar ataksiler otozomal dominant ataksiler içinde en sık görülen gruptur. Serebellar ataksi, beceriksizlik ve dizartri ile karakterize ilerleyici bir tablodur. Hastalık genellikle üçüncü veya dördüncü dekada başlar, ancak erken çocuklukta ya da yaşlılıkta da gelişebilir. Serebellum ve beyinsapı atrofisi genellikle en belirgin özellikleridir, fakat diğer bölgelerde tutulup farklı fenotiplere yol açabilir. Son yıllarda yapılan patogenetik sınıflamaya göre, SSA'lar üç gruba ayrılır: (i) CAG tekrarına bağlı poliglutamin genişlemeli SSA'lar, (ii) genlerin kodlanamayan bölgelerinde genişlemeler halinde kodlanamayan genişlemeli SSA'lar ve (iii) klasik mutasyonlu SSA'lar. Epizodik ataksi (EA)'lerin yedi tipi tanımlanmıştır. En sık görülenler içinde EA tip 1 voltaj bağımlı potasyum kanalını kodlayan genlerin mutasyonu sonucu oluşurken, EA tip 2 voltaj bağımlı kalsiyum kanalı geni mutasyonu ile oluşur. Epizodik ataksiler genellikle çocukluk çağında başlar. Frajil X ilişkili tremor-ataksi sendromu frajil X mental retardasyon 1 geninde premutasyon taşıyıcısı yaşlı erkeklerde görülür. Bu hastaların tümü 50 yaşın üzerindedir ve ilerleyici intansiyonel tremor ve ataksi geliştirirler. Bu semptomlara bellek kaybını, yürütücü işlev bozukluklarını ve anksiyeteyi de içeren bilişsel güçlükler ve davranış bozuklukları da eşlik edebilir.

Anahtar Sözcükler: Ataksi; serebellum; kalıtsal ataksi.**ABSTRACT**

Autosomal dominant hereditary ataxias may be reviewed in three sections including a) spinocerebellar ataxias (SCA), b) episodic ataxias, and c) other autosomal dominant ataxias (dentatorubral-pallidolusian atrophy, fragile X-associated tremor/ataxia syndrome) similar to SCA. Among autosomal dominant ataxias, SCAs are the most frequently observed group. Cerebellar ataxia is a progressive picture characterized by clumsiness and dysarthria. The disease generally starts at the third or fourth decade; however, it may also develop during childhood or old age. Cerebellum and brain stem atrophy are generally its most distinct features; however, it may involve other regions as well, causing different phenotypes. According to the pathogenetic classification conducted in recent years, SCA's are divided into three groups: (i) SCAs with expanded polyglutamine due to CAG repeat, (ii) uncoded expanded SCAs when expansions are present in uncoded areas of genes, and (iii) classical mutation SCAs. Of episodic ataxias (EA), seven types were defined. Among the ones which are most frequently observed, EA type 1 develops as a result of the mutation of the genes which code the voltage-dependent potassium channel, whereas EA type 2 develops with the mutation of the voltage-dependent calcium channel gene. Episodic ataxias generally start during childhood. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome is observed in old males who are premutation carriers in fragile X mental retardation 1 gene. All of these patients are aged above 50 and develop progressive intention tremor and ataxia. Such symptoms may be accompanied by progressive cognitive difficulties and behavioral disorders including amnesia, executive function disorders, and anxiety.

Keywords: Ataxia; cerebellum; hereditary ataxia.

İletişim adresi: / Correspondence: Dr. Ayşe Bora Tokçaer. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 06500 Beşevler, Ankara, Türkiye.
Tel: +90 537 - 989 11 49 e-posta (e-mail): abtokcaer@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 06 Ocak 2015 Kabul tarihi: / Accepted: 07 Şubat 2015

Otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren ataksi tabloları spinoserebellar ataksiler (SSA), epizodik ataksi (EA)'ler ve SSA'ya benzeyen diğer ataksiler (dentatopallidolusyan atrofi, frajil X ilişkili tremor-ataksi sendromu, Gerstmann-Straussler-Sheinker Sendromu) olarak üç bölümde incelenebilir.

SPİNOSEREBELLAR ATAKSİLER

Spinoserebellar ataksiler OD geçişli, klinik ve genetik olarak heterojen bir grup progresif ataksi bozukluklarıdır.^[1,2] Serebellar ataksi, beceriksizlik ve dizatri ile karakterize progresif tablolarıdır. Serebellar sendroma, piramidal veya ekstrapiramidal bulgular, oftalmopleji ve kognitif bozukluk da eşlik edebilir.^[2] Hastalık genellikle 3. veya 4. dekatta başlar ancak erken çocuklukta ya da yaşlılıkta da gelişebilir. Serebellum ve beyinsapı atrofi sıklıkla en belirgin özelliklerdir ancak diğer bölgelerde de tutulum yapıp farklı fenotiplere de yol açabilir.^[3]

Spinoserebellar ataksiler ender hastalıklardır. Avrupa'da prevalans 0.9-3/100000 arasında bildirilmiştir. Ancak bazı coğrafi alanlarda kurucu etkisi ile prevalans çok yüksektir. Küba'nın Holquin eyaletinde SSA2 sıklığı 43/100000, Azor adalarından Flores'de SSA3 sıklığı 714/100000 olarak rapor edilmiştir.^[4]

Otozomal dominant SSA'lar için 30 farklı gen lokusu bulunmuştur. Bunlardan 19'unun geni ve etken olan mutasyonları tanımlanmıştır. Ailesel olguların yarısından fazlasında SSA1, 2, 3 veya 6 saptanmaktadır.^[1,4]

Harding^[5] 1993 yılında klinik bir sınıflama yaparak OD SSA'yı üç gruba ayırmıştır.

1. Tip 1: Ataksi, oftalmopleji, optik atrofi, demans ve ekstrapiramidal özellikler [SSA1-4, 8, 10, 12-23, 25, 27, 28, dentatorubropallidolusyan atrofi (DRPLA)]
2. Tip 2: Ataksi, pigmenter makulopati, oftalmopleji, ekstrapiramidal bozukluklar (SSA7)
3. Tip 3: İzole ataksi sendromları (SSA5, 6, 11, 26, 29, 31, 32).

Son yıllarda genetik biliminin hızla ilerlemesi sonucu patogenetik bir sınıflama yapılmıştır.

Bu sınıflamaya göre Grup 1; SSA1, SSA2, SSA3, SSA6, SSA7 ve DRPLA gibi CAG tekrarına bağlı oluşan polyglutamin genişlemesi SSA'ları, Grup 2; SSA10, SSA12, SSA31 gibi genlerin kodlanamayan bölgelerinde genişlemeler saptanması sonucu oluşan kodlanamayan genişlemeli SSA'lar ve Grup 3 ise klasik mutasyonların saptanması ile tanınan klasik mutasyonlu SSA'lardır.^[2] Spinoserebellar ataksiler içinde, %45'ini poliglutamin artışı SSA'ları, %48'ini mutasyonu bilinmeyen SSA'lar oluştururken, sadece %6'sını klasik mutasyonlu SSA'lar oluşturmaktadır.^[6] Tablo 1'de lokus ve mutasyon tipine göre OD SSA yapan genler ve mutasyonlar görülmektedir.

Bu yazıda OD kalıtımla geçen SSA'ları poliglutamin hastalıkları ve diğer mutasyonlar olarak derledik.

I. POLİGLUTAMİN ARTIŞI İLE GİDEN OTOZOMAL DÖNÖNANT SPİNOSEREBELLAR ATAKSİLER

Yirmi yıl kadar önce Kennedy hastalığına (spino bulber musküler atrofi; SBMA) nükleotid tekrarında kararsız mutasyonun yol açtığı keşfedildikten sonra benzer şekilde CAG trinükleotid artışı ile giden nörodejeneratif hastalıklar belirlenmiş ve poliglutamin hastalıkları olarak adlandırılmıştır. Kennedy hastalığı, Huntington hastalığı, dentatorubral-pallidolusyan atrofisinin (DRPLA) yanı sıra SSA'lardan 1, 2, 3, 6, 7 ve 17 poliglutamin hastalıklarıdır.^[7] CAG tekrar artışı dinamik bir süreçtir, kalıtım sırasında uzunluk değişmektedir. Tekrar sayısı ne kadar fazla ise başlangıç yaşı o denli erken, hastalık seyri hızlı ve fenotip ağırdır.^[1,4]

Spinoserebellar ataksi 8, 10 ve 12 ise ilgili genlerin şifreleme bölgeleri dışında (kodlama yapmayan) tekrar genişlemesi sonucu gelişen ataksilerdir.^[4]

SSA1, SSA2, SSA3 ve SSA6'da en belirgin klinik özellik serebellar ataksidir. Fenotipik farklar eşlik eden serebellar olmayan semptomlarla belirlenir. Spinoserebellar ataksi 1'de piramidal bulgular, SSA2 ve SSA3'de periferik nöropati sık görülür. Bazal gangliyonlara ait semptomlara da SSA2 ve SSA3'de daha sık rastlanır. SSA2'de daha bariz olmak üzere üç

Tablo 1. Lokus ve mutasyon tipine göre otozomal dominant spinoserebellar ataksiler yapan genler ve mutasyonlar

| | Gen | Mutasyon | SA dışında ek bulgu |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| Poliglutamin artışı SSA | | | |
| SSA 1 | ATXN1 | CAG tekrarı | |
| SSA 2 | ATXN2 | CAG tekrarı | |
| SSA 3 | ATXN3 | CAG tekrarı | |
| SSA 6 | CACNA1A | CAG tekrarı | |
| SSA 7 | ATXN7 | CAG tekrarı | |
| SSA 17 | TBP | CAG tekrarı | |
| DRPLA | ATN1 | CAG tekrarı | |
| Kodlanamayan artışla giden SSA | | | |
| SSA 8 | ATXN8 ve ATXN80S | CTG tekrarı | |
| SSA 10 | ATXN10 | ATTCT | |
| SSA 12 | PPP2R2B | CAG tekrarı | |
| SSA 31 | BEAN-TK2 | TGGAA tekrarı | |
| Mutasyonu bilinen SSA | | | |
| SSA 5 | SPTBN2 | Yanlış anlam | – |
| SSA 11 | TTBK2 | Çerçeve kayması | – |
| SSA 13 | KCNC3 | Yanlış anlam | Mental retardasyon |
| SSA 14 | PRKCG | Yanlış anlam | Miyoklonus |
| SSA 15/16 | ITPR1 | Yanlış anlam, delesyon | – |
| SSA 20 | Bilinmiyor | Duplikasyon | Disfoni |
| SSA 27 | FGF14 | Yanlış anlam, ÇK | – |
| SSA 28 | AFG3L2 | Yanlış anlam | Pitoz |
| Lokus (test edilemeyenler) | | | |
| SSA 4 | – | – | Duyusal nöropati |
| SSA 18 | – | – | Duyusal nöropati |
| SSA 19 | – | – | – |
| SSA 21 | – | – | Mental retardasyon |
| SSA 22 | SSA 19 ile allelik ? | – | Mental retardasyon |
| SSA 23 | – | – | – |
| SSA 25 | – | – | Duyusal nöropati |
| SSA 26 | – | – | – |
| SSA 30 | – | – | – |

AFG3L2: ATPaz ailesi geni 3 benzeri 2; ATTCT: Adenin timin timin sitozin timin; ATXN1: Ataksin 1 geni; BEAN-TK2: BEAN ve TK genleri; ÇK: Çerçeve kayması; CACNA1A: Kalsiyum kanalı P/Q tipi voltaj bağımlı, alfa 1 subüniti; CAG: Sitozin, adenin, guanin; CTG: Sitozin timin guanin; DRPLA: Dentatorubropallidolusiyen atrofi; FGF14:Fibroblast büyüme faktörü 14; ITPR1: İnositol trifosfat reseptör tip 1; PPP2R2B: Protein fosfataz 2 düzenleyen übünit beta; SA: Serebellar ataksiler;SPTBN2: Spektrin beta non-eritrositik 2; SSA: Spinoserebellar ataksiler; TBP: TATA-box bağlayan protein; TGGAA: Timin, guanin, guanin, adenin, adenin.

genotipte de yavaş sakkadlar ve oftalmoparezi gibi beyin sapı okülomotor bulguları izlenir. SSA6 saf serebellar ataksi kliniği gösterir, eşlik eden bulgular ender ve çok hafiftir.^[1]

Spinoserebellar Ataksi Tip 1 (SSA1)

Genetiği belirlenen ilk OD serebellar ataksidir. Kromozom 6p23 bölgesine lokalize ataksin 1 geni (ATXN1) mutasyonu sonucudur.^[8]

Klinik özellikler

Spinoserebellar ataksi 1 OD kalıtımla, aktarılan bir bozukluk olup geçirgenlik yaşa bağımlıdır. Önceki çalışmalarda geçişin 52 yaşa kadar tamamlandığı iddia edilmesine karşın, 60 yaş

üzerinde ortaya çıkan SSA1 olguları da bildirilmiştir. Tekrar artışının homozigot olduğu nadir bireylerde hastalık heterozigot olanlarınkinden daha şiddetli olmayabilir. Bu olgularda hastalığın başlangıç yaşı, ilerleme hızı ve klinik belirtiler CAG genişlemesinin daha fazla olduğu alel ile ilişkilidir. Bu durum fenotipi homo- veya heterozigot olmaktan çok alel genişliğinin kontrol ettiğini düşündürür.^[8]

İlk belirtiler çoğunlukla yaşamın dördüncü dekadında ortaya çıkan motor koordinasyon kaybı, dengesizlik ve sallanarak yürümedir. Bazı olgularda kramplar, el yazısında zorluk ve görme sorunları dengesizlikten önce belirir. Başlangıç

yaşı 4-74 arasında değişkenlik gösterir. Hastalık süresi başlangıçtan itibaren 10-20 yıldır.^[4,9]

Spinocerebellar ataksi 1 olgularının denge, yürüyüş, konuşma ve yutma bozukluğu ilerleyicidir. Hastanın ani dönüşlerde veya duraklamalarda dengesizliği daha belirgindir. Düzensiz, geniş adımlarla, yanlara sallanarak yürürler. Hafif ataksi topuk-burun yürüyüşü yaptırıldığında ortaya çıkarılabilir. Dizatri kelimelerin hecelenmesinde değişiklik ve konuşma akıcılığının anormalliği ile karakterizedir. Hastalık ilerledikçe konuşma hecelere bölünerek geveler tarza dönüşür. Daha sonra da anlaşılmaz hale gelir. Ekstremitelerde beceri kaybı, sakarlık ve buna eşlik eden aksiyon tremoru ile karakterizedir.^[8]

Spinocerebellar ataksi 1'de serebellar semptomlara hiperaktif derin tendon refleksleri, ekstansör plantar yanıtlar gibi piramidal bulgular da katılır. Göz hareket anormallikleri, erken evrede hipermetrik sakkadlar ve nistagmüstür. Hastalık ilerledikçe nistagmus kaybolur, sakkadlar yavaşlar ve yukarı bakış parezisi gelişebilir. İleri evrede horizontal bakış paralizisi baş hareketleri ile tamponlanmaya çalışılır.^[4,10] Özellikle sıvılara karşı yutma güçlüğü yaygın olmasına karşın, önemli sağlık sorunu yaratmayan bir durumdur.^[4] Dilde atrofi, amyotrofi, fasikülasyonlar eşlik edebilir.^[9]

Parestezi ve hipoestezi nadir olmasına karşın olguların yarısında vibrasyon duyusu bozuktur. Ağrı ve ısı korunur. İdrara sıkışma ve hafif inkontinans olguların %25'inde ortaya çıkar.^[8,9]

Hafif kognitif bozukluk olguların %20-30'unda görülür. Sözel bellek ve frontal yürütücü işlevler SSA1 olgularda SSA2 ve SSA3 olgularına göre daha bozuktur.^[8,9]

Laboratuvar bulguları

Elektrofizyolojik testlerden motor uyarılmış potansiyeller (MEP) SSA1'de santral motor ileti zamanı (SMİZ) ile üst ve alt ekstremitelerde periferik motor ileti süresinin (PMİZ) uzadığını göstermektedir. Birinci dorsal interossöz kasdan MEP kayıtlamasında SMİZ'nin 10 ms, ve PMİZ'nin 18 ms üzerinde olması diğer SSA genotiplerinden ayırt edici bir bulgu olarak kabul

edilmektedir.^[8,9] Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) SSA1 olgularının çoğunda anormaldir.^[10]

Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde posterior fossa oluşumları atrofiktir. Serebellar hemisferler, vermis, pons bazali, orta serebellar pedinküller, medulla oblongata ve servikal spinal kord atrofi belirlenmiştir.^[8] T₂ ağırlıklı görüntülerde bazal gangliyonlar ve posterior fossada sinyal anormalliği bildirilmemiştir.^[11] İstatistiksel parametrik haritalama (SPM) yöntemi ile bu alanlarda gri ve ak maddenin etkilendiği, ayrıca kaudat çekirdek ve temporal loblarda da atrofi olduğu gösterilmiştir.^[12]

Patoloji

Spinocerebellar ataksi 1'de nörodejenerasyon serebellar Purkinje hücrelerini, dentat çekirdeği, beyin sapı çekirdeklerini, inferior oliva ve spinocerebellar traktusları etkiler. Pons ve serebellum atrofi, spinal kordun servikal genişliğinde azalma belirgindir.^[8]

Mikroskopik olarak Purkinje hücresi ve dentat nöronlarda, bazal ön beyinde kolinerjik nöronlarda ve spinal kordda motor nöron kaybı belirgindir. İmmünohistokimyasal yöntemle mutant ataksin-1 nükleer inklüzyonlar olarak gösterilir. Ancak bu inklüzyonlar hayvan deneylerinde pons, substantia nigra, beyin sapı çekirdekleri, ön boynuz motor nöronunda gösterildiği halde serebellumda saptanamamıştır. Bundan dolayı nöronal inklüzyonların nörodejenerasyondan koruyucu etkileri olduğu öne sürülmüştür.^[8]

Genetik

Spinocerebellar ataksi 1 ataksin-1 (ATXN1) geninde DNA CAG dizisi tekrarında artış sonucudur. CAG tekrar bölgesi normalde DNA CAT dizisi tarafından kesilir. Bu kesintinin kaybı CAG tekrarında dengesizliğe ve genişlemeye yol açar.^[13]

Patogenez

Spinocerebellar ataksi 1 kromozom 6p23'de ATXN1 geninde CAG trinükleotid tekrarında dengesizlik sonucu ortaya çıkan genetik bir hastalıktır. Standart genetik şifrelemede CAG amino asit glutamini kodlamaktadır. CAG tekrarının artışı poliglutaminin aşırılığına yol açar.^[8]

Bu durum anormal poliglutamin protein kümelmesi ve hücre ölümüne neden olur. *In vitro* deneylerde poliglutamin kesintisiz kümelmeyi yavaşlatarak başlangıç yaşını ötelediği gösterilmiştir.^[9] Bu işlev kazanma mekanizması ile aberran poliglutamin traktı toksik hal alır ve seçici nöronal işlev bozukluğuna neden olur. ATXN1 çıkarılmış farede ataksin-1 işlev kaybında patoloji ve nörodejenerasyon olmaması SSA1'de işlev kazanma mutasyonunun patogeneze sorumlu olduğunu düşündürür.^[8]

Tedavi

Spinocerebellar ataksi 1'de lityumun yararı bildirilmiştir.^[8,14] Ayrıca farelerde serebelluma kök hücre uygulamalarının olumlu sonuçları olabileceğine ilişkin gözlemler vardır.^[15]

Spinocerebellar Ataksi Tip 2 (SSA2)

En sık görülen OD serebellar ataksilerin ilk üçü arasındadır. İspanya, İtalya, İngiltere, Hindistan ve Kore'de en sık rastlanılan SSA tipidir.^[16] Kromozom 12q23-24.1'de CAG trinükleotid tekrarının 35-59 diziyeye artışına bağlı olarak ataksin-2 (ATXN2) geninde mutasyon sonucu gelişir.^[17]

Klinik özellikler

Spinocerebellar ataksi-2 erişkin dönemde başlar. Başlangıç yaşı 2-65 arasında ve ortalama 33 yıldır. Yirmi yaşından önce başlayan SSA2'de seyir daha hızlı ve şiddetlidir.^[18] Spinocerebellar ataksi 2'nin en erken hatta presemptomatik özelliği göz hareketlerinde horizontal sakkadların yavaşlamasıdır. Bu bulgu elektro-okülografide olguların %99'unda gösterilebilmektedir ve şiddeti CAG tekrarı ile orantılıdır.^[10,19] Serebellar hastalıklardaki bakışın uyardığı tipik nistagmus, düzeltici sakkadik faz oluşturulmadığı için SSA2 olgularında gözlenmeyebilir.^[10] Sakkadik dismetri ve sakkad latansının gecikmesi diğer sakkadik bozukluklardır.^[10,19,20]

Spinocerebellar ataksi 2 ataksik yürüyüş, serebellar dizartri, dismetri, disdiadokokinezi, periferik nöropati, ağırlı kas kontraksiyonları, fasikülasyonlar ve uyku bozuklukları ile seyreden ilerleyici serebellar sendromdur. Derin tendon refleksleri hipoaktif veya kayıptır. Başlangıçta alt ekstremitelerde hiperrefleksi

ve Babinski belirtisi gibi piramidal arazlar olabilir. Alt ekstremitelerde zamanla refleksler azalsa da Babinski değişmeden kalır.^[16,20] CAG trinükleotid genişliği fazla olanlarda retinitis pigmentosa ve miyoklonik epilepsi gibi nadir semptomlar, CAG tekrarı düşük olanlarda parkinsonizm bulguları gözlenir.^[19] Spinocerebellar ataksi 2'ye kardiyak, gastrointestinal ve üriner semptomlar eşlik edebilir. Frontal yürütücü işlev bozuklukları, kısa süreli bellek kusurları, dikkat eksikliği, görsel motor öğrenme bozuklukları, gibi bilişsel semptomlar bulunabilir. Depresyon, insomni ya da intihar dürtüsü gibi psikiyatrik semptomlar da olabilir.^[20]

Diğer SSA'larla karşılaştırıldığında SSA2'nin serebellar ataksiye ek olarak dört kardinal bulgusu daha vardır.^[16]

- Sakkadlarda erken evrede yavaşlama
- Erken dönemde hipoaktif derin tendon refleksleri
- Postural ve aksiyon tremoru
- Erken miyoklonus

Poliglutamin tekrarının düşük olduğu hastalar ise ataksiden çok parkinsonizm ile başvururlar.^[16]

Klinik belirtiler ilerleyicidir, hasta sandalyeye sonra yatağa bağımlı hale gelir ve başlangıçtan 15-20 yıl sonra ölümle sonlanır.^[19]

Laboratuvar bulguları

Sakkadlarda yavaşlama elektronistagmografi ile gösterilebilir. Sinir iletim çalışmaları duyu-sal aksiyon potansiyeli amplitüdünün düştüğünü göstermektedir. Duyu sinir tutulumu üst ekstremitelerde ataksiden sekiz yıl önce, alt ekstremitelerde ise ataksiden yaklaşık dört yıl önce başlar. Somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller gecikmiş veya kaybolmuştur. Motor sinirler ise ataksiden 10-15 yıl sonra tutulur.^[16,19] Benzer şekilde işitsel uyarılmış potansiyel anormallikleri de saptanır. Transkraniyal manyetik stimülasyon intrakortikal fasilitasyonun azaldığını ve kortikal sessiz periyodun uzadığını gösterir.^[16] Görsel uyarılmış potansiyellerde ve olaya ilişkin potansiyellerde latans gecikmeleri bildirilmiştir.^[19]

Spinocerebellar ataksi 2 olgularının %90'ında uyku bozuklukları bulunur. Hızlı göz hareketi

(Rapid eye movement; REM) uykusu davranış bozukluğu, uykuda periyodik bacak hareketleri, uyanma indeksi ve santral apne indeksinin artışı polisomnografide izlenebilir.^[19]

Voksel temelli morfometrik incelemede MRG'de serebellar hemisferler ve vermis, pons, mezensefalon ve talamusta belirgin atrofi izlenir. Orbitofrontal korteks, mesial temporal, insular ve primer sensorimotor korteks de etkilenmiştir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek, foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) çalışmaları PH'ye benzer şekilde nigrostriatal terminalerde dopamin transporter kaybını göstermektedir.^[16]

Patoloji

Serebellar dejenerasyon erken dönemde ve yoğun olarak Purkinje nöronlarını etkiler, hastalık ilerledikçe granuler nöronlar da dejenerasyona uğrar, dentat çekirdek görece korunur. SSA2'nin erken döneminde substantia nigra nöronları ile kranial ve servikal motonöronlarda da kayıp olur. Son evrede talamus özellikle ventral posterior lateral çekirdek ve lateral genikulat cisim atrofiktir.^[16,17] Periferik sinir biyopsilerinde geri doğru nöronopati veya aksonopati saptanabilir. SSA2 bölgesel atrofi örüntüsü multisistem atrofiye (MSA) en yakın olan SSA'dır.^[16]

Genetik

Purkinje hücrelerinde daha yoğun bulunan intrasitoplazmik bir protein olan ataksin-2'nin (ATXN2) kodlandığı bölgede CAG trinükleotid tekrarındaki artış SSA2'ye yol açmaktadır. Mutant ataksin-2 Purkinje hücrelerini glutamatın indüklediği apoptozise duyarlı kılar.^[18] Patolojik aleldeki CAG boyutu 32-100, infantil SSA2'de 100-500 tekrardır.^[10,19]

Patogenez

Ataksin-2 RNA metabolizmasında ve transkripsiyon işleminde yer aldığı düşünülen bir proteindir. Genişlemiş ataksin-2 serebellum Purkinje hücrelerini ve pons nöronlarını hedef alır. Toksik işlev kazanma mutasyonu hatalı katlanmış proteinlerin kümelenmesine ve depolanmasına neden olur. Gen kopyalamada kesinti, kalsiyum homeostazının bozulması, glutamat, Gamma-amino

butyric acid (GABA) gibi sinaptik nörotransmisyon defisitleri, mitokondrial stres ve apoptozis SSA2 patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen diğer mekanizmalardır.^[19,20]

Tedavi

Spinocerebellar ataksi 2 olgularında tremor, distoni ve bradikinezi dopaminerjik ve antiko-linerjik ilaçlarla kontrol edilebilir. Ağrılı kas krampları için magnezyum, kinin veya meksiletin ya da yüksek doz B vitamini denenebilir. Parkinsonizm bulguları levodopadan yarar görebilir. Derin serebellar çekirdeklerin nöronlarında aşırı uyarılabilirliği azaltan riluzolün SSA2'de etkinliği bildirilmiştir. Serum ve beyin omurilik sıvısında çinko düzeyinin düşük oluşu nedeniyle altı aylık çinko ekleri ile atakside hafif düzelme bildirilmiştir.^[19,20]

Spinocerebellar Ataksi Tip 3 (SSA3)

Machado Joseph hastalığı (MJH) olarak da adlandırılan SSA3 önceleri Azor adaları kökenli bireylerde tanımlanmışsa da oldukça yaygın OD bir serebellar ataksi olarak dünyanın her yerinde görülebilmektedir. Spinocerebellar ataksi 3 ABD'de OD ataksilerin %20'sini, Almanya'da ise %50'sini oluşturmaktadır.^[21]

Klinik özellikler

Spinocerebellar ataksi 3 genellikle genç erişkin veya orta yaş döneminde ortaya çıkar. Ancak 5-70 yaş gibi geniş bir yaş aralığında başlayabilir. Sağkalım 20-25 yıl kadardır.^[21]

Machado Joseph hastalığı SSA'lar içinde fenotipi en heterojen olandır. Başlangıç bulgusu ilerleyici ataksidir. Ayrıca beyin sapı, okülomotor sistem, piramidal ve ekstrapiramidal yollara, alt motor nöron ve periferik sinirlerin işlev bozukluklarına ilişkin belirtiler de görülür.^[21-23] Zamanla nistagmus, pursuit göz hareketlerinde sıçramalar, sakkadlarda yavaşlamalar, konjuge göz hareketlerinde bozukluk ve şişkin gözler olur.^[10,21] İleri evrede ambulasyon kaybolur ve hastalar sandalyeye bağımlı hale gelir.^[21]

Machado Joseph hastalığında fenotip çok değişken olduğundan alt tiplere ayrılır. Tip 1 erken başlar, ortalama 25 yaşlarında ortaya çıkar. Spastisite, rijidite, bradikinezi ve çok hafif derecede ataksi ile karakterizedir. Tip 2

hastalığın en yaygın olan tipidir. Erken orta yaş dönemde başlar, progresif ataksi ve üst motor nöron bulguları hakimdir. Tip 3 daha geç ortalama 50 yaşlarında ortaya çıkar. Ataksi ile birlikte periferik sinir tutulumuna bağlı amyotrofi ve derin tendon reflekslerinde kayıp ile seyreder. Bazı yazarlar tarafından kabul edilen MJH tip 4 parkinsonizm ile seyreden varyanttır.^[21]

Diğer ataksilerden farklı olarak MJH ekstrapiramidal belirti bulgularla ortaya çıkabilir ve dopaminerjik tedaviye de yanıt verebilir. Geç yaşta başlayan MJH'de periferik aksonal nöropati barizdir, amyotrofi ve fasikülasyon eşlik edebilir. Uyku bozuklukları siktir. Uyku bölünmeleri, REM uykusu davranış bozukluğu ve santral uyku apnesi MJH'de bildirilmiştir.^[21]

Huzursuz bacak sendromu (HBS) %40 gibi oranlarla oldukça yaygındır. Nadiren bazı MJH'lerde özellikle tekrar genişliği orta boyutta olanlarda, tek belirti HBS'dir.^[4,21]

Laboratuvar bulguları

Machado Joseph hastalığında MRG ponto-serebellar atrofiyi göstermektedir. Volümetrik ölçümler yapıldığında kaudat, superior serebellar pedinküller, frontal ve temporal loblarda da atrofi izlenir.^[11,24]

Patoloji

Machado Joseph hastalığında nörodejenerasyon bazal gangliyonlar, çeşitli beyin sapı çekirdekleri ve serebellumu etkiler. Ayrıca Clarke kolonu ve spinoserebellar traktuslarla, serebral korteks, vestibüler çekirdekler, ön boynuz hücreleri ve posterior kolonlarda nöron kaybı vardır. Poliglutamin artışı ile giden diğer SSA'lara göre SSA3'de serebellar korteks görece korunmuştur. Hastalık proteini beynin çeşitli bölgelerinde birikir. Sıklıkla intranükleer ubikitin pozitif inklüzyonlardır. Ayrıca ektranükleer protein akümüasyonu da olur.^[18,21]

Genetik

Machado Joseph hastalığı geni kromozom 14q32.1'de yerleşik ataksin 3 (ATXN3) olarak adlandırılır. Diğer poliglutamin hastalıklarının aksine MJH'de normal ve patolojik tekrar sayılarında bir aralık vardır. Normal alel 12-43

tekrar içerirken, patolojik alelde CAG tekrarı 60'dan fazla, ortalama 87 civarındadır. Son yıllarda ara boyutta 51-59 tekrar sayısı olanlarda hafif hastalık ataksi veya HBS kliniği tanımlanmıştır.^[21]

Tüm poliglutamin hastalıklarında olduğu gibi MJH'de de CAG tekrar genişliği ile hastalık başlangıç yaşı ters orantılıdır. Dominant bir bozukluk olmasına karşın gen doz etkisi söz konusudur. Hastalık homozigot olgularda heterozigotlara kıyasla daha erken başlamakta ve daha şiddetli seyretmektedir.^[21]

Patogenez

Spinocerebellar ataksi 3'de trinükleotid artışı ATXN3 genindedir. Bu gen santral sinir sisteminde yaygın olmasına karşın seçici nöron dejenerasyonu söz konusudur. Ataksin-3 küçük, çözünebilir bir protein olup çekirdeğin içine ve dışına gider gelir. Normalde intrasitoplazmik yerleşimli ataksin-3 hastalık durumunda nöronal hücre çekirdeği içinde yoğunlaşmaya başlar. Ataksin-3 poliubikitin zincirleri böler, mutasyonda bu katalitik etkisini kaybeder ve poliubikitine proteinler artar.^[21]

Patogenezde proteinde hatalı katlanmanın da rolü olduğu düşünülmektedir. Protein kümelenmeleri hücre için toksik bulunurken inklüzyon cisimciği içeren nöronların daha az dejenere olduğu gözlenmiştir. Muhtemelen inklüzyonlar, anormal protein klirensi bozulduğundan hücrenin protein birikimine karşı geliştirdiği yanıtıdır.^[21] RNA toksitesinin de MJH'ye yol açabileceği öne sürülmektedir.^[24]

Tedavi

Machado Joseph hastalığının bazı belirtileri semptomatik tedaviye yanıt verir. Parkinsonizm bulguları olanlara dopaminerjik ajanlar verilebilir. Uyku bozuklukları, aşırı gündüz uykuluğu amfetamin ve modafinile yanıt verir. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte amantadin uyanıklığa katkıda bulunur.^[21] Spinocerebellar ataksi 3 hücre kültüründe, sodyum valproatın poliglutamin hastalıklarında bozulan histon asetilasyon ve deasetilasyonunu dengeleyerek apoptozisi bastırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu sodyum valproatın tedavide kullanılabileceğine ilişkin çalışmalarına öncülük etmektedir.^[25] Mutant ataksini

baskılamaya yönelik mikroRNA uygulamaları gelecek tedavi planları arasındadır.^[26]

Spinocerebellar Ataksi Tip 6 (SSA6)

Spinocerebellar ataksi 6 saf serebellar ataksidir. Otozomal dominant ataksilerin en sık olanlarından biridir, prevalansı 1-50/100000'dir.^[27,28]

Klinik özellikler

Ortalama başlangıç yaşı 19-71 yıl arasında ve sıklıkla beşinci dekattır.^[27,28] Olguların %90'ında ilk belirtiler denge bozukluğu ve yürüme bozukluğudur. Yavaş seyirle dizartri, intansiyon tremoru, ataksik yürüyüş eklenir. Hastaların yarısı diplopi tanımlar. Hemen hepsinde horizontal nistagmus, %65-83'ünde vertikal nistagmus saptanır.^[27] Aşağı vuran nistagmusun en sık görüldüğü SSA'dır. Preseptomatik dönemde gözde kare dalga jerklerin frekansı artmıştır.^[10] Hiperaktif refleksler ve patolojik refleksler hastaların yarısında mevcuttur. Yüksek bilişsel işlevler genellikle korunmuştur. Spinocerebellar ataksi 6 yavaş ilerler, ambulasyon kaybı 60'lı yaşların sonundadır, yaşam süresini kısaltmaz.^[27,28]

Laboratuvar bulguları

Spinocerebellar ataksi 6 olgularında MRG vermiste orta veya şiddetli, serebellar hemisferlerde hafif atrofi varlığını göstermektedir. Bazı olgularda ponsun ön arka çapı kısalmıştır.^[11,29] Volümetrik değerlendirme sonuçları SSA6'da serebellum volümünün yürüyüş ataksisi ile ters orantılı olduğu yönündedir.^[11]

Patoloji

Spinocerebellar ataksi 6 olgularında post-mortem incelemelerde özellikle vermiste hakim selektif Purkinje hücre dejenerasyonu olduğu bildirilmektedir. Buna ikincil olarak granül hücrelerde de kayıp olmasına karşın basket, stellat ve Golgi hücreleri etkilenmemiştir.^[28]

Genetik

Spinocerebellar ataksi 6'da kromozom 19p13'de voltaj kapılı kalsiyum kanal (CACNA1A) geninde CAG tekrarı artmıştır. Tekrar sayısı SSA1, SSA2 ve SSA3'e göre daha kısa ve kararlıdır. Kuşaklar arasında

başlangıç yaşı ve hastalık şiddeti büyük farklılıklar göstermez. Aynı gende farklı mutasyonlar ailesel hemiplejik migren, epizodik ataksi (EA) tip 2'ye yol açabilir. Alellerden birinde CAG sayısı düşükse SSA6 başlangıçta EA2'yi taklit eder, yavaş seyirle serebellar disfonksiyon gelişir.^[10,27]

Patogenez

Spinocerebellar ataksi 6'da poliglutamin genişlemesi P/Q tipi kalsiyum kanal kinetiğini ve işlevini değiştirmektedir. Buna bağlı olarak selektif Purkinje hücre dejenerasyonu olmaktadır. SSA6'nın kanalopatı ve poliglutamin hastalığı olduğu söylenebilir.^[28]

Tedavi

Asetazolamid ataksi epizodlarını azaltabilir. Fizyoterapi, baston veya yürüteç kullanımı düşmeyi önlemede yardımcıdır. Konuşma terapisi dizartri için yararlı olur. Tremoru azaltan ilaçlar genellikle intansiyon tremorunu kontrol etmede yetersizdir. Bu nedenle ağır çatal bıçak ve giyinme çengelleri gibi aletler kullanılarak yeme içme ve giyinmede bağımlılık kısmen önlenir. Deneme aşamasındaki tedavi, kısmi NMDA agonisti D-sikloserinin plaseboya göre proksimal ataksi ve dizartride düzleme sağladığını telkin etmektedir. Bu gözlemi destekleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.^[27]

Spinocerebellar Ataksi Tip 7 (SSA7)

Spinocerebellar ataksilerin %1-11'ini oluşturan ender bir formudur.^[10] Güney Afrika siyahlarında ve İskandinavya'da daha sık, Japonya'da ise nadirdir.^[10,30,31]

Klinik özellikler

Spinocerebellar ataksi 7'nin ilk belirtisi gövde ataksisidir. Daha sonra ekstremitelerde ataksi ve dizartri gelişir. Spinocerebellar ataksi 7 görsel semptomlar veya ataksi ile ya da her ikisi ile birlikte başlar.^[10,30,31]

Ataksi, dizartri, dismetri, hiperefleksi ve okülomotor belirtiler tüm hastalarda ortaya çıkar. Görme kaybı olguların yaklaşık %70'inde, Babinski bulgusu ise yaklaşık %60'ında saptanır. Duyu kusurları %45, fasyal diskinezi %30 oranında görülür.^[30]

Spinocerebellar ataksi 7'de retina veya makula hastalığı, efferent oküler motor anormallikler görülür. İlk görsel belirtiler fotofobi, diskromatopsi, bulanık görme ve gündüz körlüğü ya da vizyonun parlak ışık yerine loş ışıkta düzelmesi ile karakterli hemeralopidir. Hemeralopi kondejenerasyonu sonucudur. Görme keskinliği önemli derecede etkilenir, çocuklukta tam görme kaybı olabilir. Retinal gangliyon hücrelerinin kaybına bağlı olarak pupiller ışık reaksiyonu yavaştır. Sakkadlarda yavaşlama, sakkadik dismetri, bakışın indüklediği nistagmus gibi SSA7'ye özgün olmayan okülo motor anormallikler de izlenir.^[10]

Laboratuvar bulguları

Beyin MRG'de serebellum, pons ve inferior olivar çekirdeklerde hafif volüm kaybı görülür. Pons atrofi SSA7 için en belirgin ve erken MRG bulgusudur. Spinocerebellar ataksi 2'de olduğu kadar şiddetlidir. Serebellar atrofi daha geç belirir.^[11,26,30]

Patoloji

Spinocerebellar ataksi 7 olgularının post-mortem incelemelerinde serebellar korteks ve ak maddede, derin serebellar çekirdeklerde, inferior olivar çekirdeklerde, substantia nigra, subtalamik çekirdek, kranyal sinir çekirdekleri, spinocerebellar traktuslarda patolojik değişiklikler bildirilmiştir. Retinada yaygın fotoreseptör dejenerasyonu, kon-rod distrofisi ilerleyici görme kaybının nedenidir.^[30]

Genetik

Spinocerebellar ataksi 7 kromozom 3p12-p21.1'de ataksin-7 proteinini kodlayan gende poliglutamin artışı sonucunda gelişir.^[31] Mutasyon toksik işlev kazanma sonucunda nöronları etkiler. Normal CAG tekrarı 4-18 arasındadır. Trinükleotid sayısı 17-35 arasında olduğunda fenotip gelişmeyebilir, bunlar aile ağacında etkilenmemiş dalları temsil eden, *de novo* mutasyon haznesi olarak davranırlar. Kuşaklar boyu kalıtımda CAG tekrarı genişledikçe, fenotip giderek daha genç yaşta ve şiddeti artarak (anticipation) ortaya çıkar.^[10,31]

Spinocerebellar ataksi 7 klasik olarak 50-55 CAG tekrarında renk ayırt etme bozukluğu

ve ataksi ile ergen dönemde başlar. Hastalık süresi 20-40 yıl arasında değişir. Trinükleotid sayısı 36-43 arasında ise semptomlar daha ileri yaşta ortaya çıkar, retinal anormallikler azdır veya yoktur. Dizatri ve ataksi ile seyredir. Tekrar sayısı 100'ün üzerinde olduğunda SSA7 infant veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Ataksi ve görsel işlev bozukluğunun yanı sıra nöbet, miyoklonus, disfaji, şiddetli hipotoni, kalp tutulumu olur. CAG sayısı 200-300 olduğunda kalbe zararlı etki eder, patent duktus arteriosus ve konjestif kalp yetmezliğine yol açar.^[31]

Patogenez

Deneysel çalışmalarda gözlemlere dayanarak ataksin-7'nin aşırı ekspresyonunun nükleosomal işlevleri bozarak, ısı şok proteinlerinin sunumunu etkileyerek, mitokondri aracılı apoptotik kaskadı aktive ederek nöron kaybına yol açtığı söylenebilir. Ayrıca katlanmamış polipeptidlerin çekirdek veya sitozolde birikmesi de apoptozisi tetiklemektedir.^[31]

Tedavi

Spinocerebellar ataksi 7 için halen tedavi bulunmamaktadır. Hastada CAG tekrar sayısının belirlenmesi retinal rod-kon distrofisi için öngörü değeri taşır.^[31]

Spinocerebellar Ataksi Tip 17 (SSA17)

Spinocerebellar ataksi 17 veya Huntington hastalığı benzeri 4 (HDL4) OD serebellar ataksilerin %0.3-3'ünü oluşturmaktadır. Aile öyküsü olmayan olgular *de novo* mutasyon olarak kabul edilmiştir.^[32]

Klinik özellikler

Spinocerebellar ataksi 17 ortalama 35 yaşlarında (3-75 yıl) başlar. Yürürken dengesizlik, fokal distoni, kore en belirgin özellikleridir. Hastalar davranış değişiklikleri, psikoz ve depresyon gibi psikiyatrik belirtiler ve demans ile de başvurabilirler.^[4,32]

Serebellar ataksiden sonra en yaygın bulgu demanstır. Kore, koreoatetoz ve distoni sık görülen hareket bozukluklarıdır. Olguların yarısında parkinsonizm ortaya çıkar. Canlı derin tendon refleksleri ve spastisite eşlik edebilir.^[32]

Epileptik nöbet, miyoklonus, disfaji, kas atrofini daha nadir gözlenen klinik belirtilerdir.^[33]

Spinocerebellar ataksi 17 progresif bir hastalık olup sağkalım süresi 19±9 yıldır, hastalar ortalama 39±20 yaşlarında kaybedilir.^[32,33]

Laboratuvar bulguları

Spinocerebellar ataksi 17'de EEG normal olabileceği gibi diffüz yavaşlama, hatta epileptik boşalmalar da saptanabilir. Görsel ve motor uyarılmış potansiyeller genellikle normaldir, somatosensöriyel ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel tetkiklerinde anormallikler sık bildirilmiştir.^[33]

Başlangıçtan 2-3 yıl sonra MRG'de serebellum normal boyuttadır ya da hafif global veya fokal atrofi izlenebilir. Uzun süreçte serebellar atrofi belirginleşir. Beyin sapı görece korunmuştur.^[11,32] Bazı çalışmalarda medulla oblongatanın atrofik olduğu, ponsun normal boyutta kaldığı bildirilmiştir.^[34] Tanı genetik testle konulur. Huntington hastalığı (HH) düşünülen ancak aile öyküsü bulunmayan ve HH için genetik analizi negatif sonuçlanan olgularda *de novo* mutasyon olasılığından ötürü SSA17 için genetik inceleme önerilmektedir.^[32,34]

Patoloji

Spinocerebellar ataksi 17'de serebellum ve serebral korteks atrofini nedeniyle toplam beyin hacmi azalmıştır. Serebellumda Purkinje hücre kaybı, Bergman gliozisi, moleküler tabaka ve dentat çekirdekte gliozis görülür. Serebellar tutulumu ek olarak kaudat ve medial talamik çekirdeklerde nöron kaybı ve gliozis SSA17 için tipiktir.^[32,33]

Genetik

Spinocerebellar ataksi 17 kromozom 6q27 telomerik bölgesine yakın yerleşimli TATA-box bağlayan proteini (TBP) kodlayan gen mutasyonu sonucunda gelişir. Gen 8 ekson içermektedir ve üçüncü eksonda CAG triplet artışı ile beliren bir poliglutamin hastalığıdır. Normal CAG sayısı 25-44 arasında sıklıkla da 32-39 arasındadır. Hastalık 43-63 tekrar aralığında belirir. Glutamin sayısı 43-48 arasında olan ara alellerle kalıtımın geçirgenliği düşüktür.^[33]

Patogenez

TATA bağlayan protein RNA sentezinde yer alan protein kompleksinin bir bileşenidir. Hayvan modellerinde TBP yokluğu işlev kaybına ve embriyo ölümüne neden olmaktadır. Poliglutamin artışında TBP'nin çözünürlüğü azalmakta ve kümelenme eğilimi artmakta, kopyalama işlevi bozulmaktadır. SSA17 TBP'de işlev kazanma mutasyonu sonucudur.^[32]

Tedavi

Spinocerebellar ataksi 17'nin metabolik defekti henüz bilinmediğinden tedavisi bulunmamaktadır. Depresyon epizodları için antidepressanlar, bilişsel işlev bozukluğuna kolinerjik etkili ilaçlar verilebilir. Nöbet geçiren olgular standart epilepsi gibi tedavi edilmektedir.^[33]

Spinocerebellar ataksi 1, 2, 3, 6, 7 ve 17 glutamin kodlayan trinükleotid tekrar genişlemesi ile karakterli kalıtsal ataksilerdir. Ayrıca nükleotid tekrar artışından kaynaklanan ancak protein kodlamayan mutasyonlara bağlı OD ataksiler de tanımlanmıştır. Bu grupta SSA8, SSA10 ve SSA12'ye değinilecektir.

Spinocerebellar Ataksi Tip 8 (SSA8)

Spinocerebellar ataksi 8 kromozom 13q21'de ataksin-8 ve kodlama yapmayan dizin (ATXN8OS) geninde CTG-CAG genişlemesinin neden olduğu, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır.^[35-37]

Klinik özellikler

Spinocerebellar ataksi 8 yavaş seyirli, ilerleyici serebellar ataksi tablosudur. Beyin sapı ve serebral işlevler genellikle korunmuştur. Başlangıç yaşı 13-65 yaş aralığı gibi geniştir. İlk belirti çoğunlukla serebellar ataksidir. Yürüme için destek gereksinimi başlangıçtan 20 yıl sonradır. Konuşma serebellar ve spastik bileşenler nedeniyle dizartriktir. Hiperaktif refleks sık bulgu olmasına karşın Babinski bulgusu nadiren ağır olgularda saptanır. Parmaklar ve kollarda küçük amplitütlü miyoklonik sızramalar ve ekstansiyon postüründeki parmaklarda bazı atetoid hareketler görülebilir.^[36] Miyoklonusun ataksiden önce ortaya çıktığı olgularda ilişkili EEG

anormalliği gözlenmemiştir, bu da miyoklonusun kortikal kökenli olmadığını telkin etmektedir.^[37]

Dikkat, yürütücü işlevler ve bilgi işleme bozuklukları rapor edilmiştir. Erken başlangıçlı SSA8 olgularında mental retardasyon olabilir.^[22,36] Duygudurum ve davranış değişiklikleri epizodik seyredebilir ve psikojen etyolojiyi düşündürülebilir.^[36]

Laboratuvar bulguları

Spinocerebellar ataksi 8'in MRG'sinde serebellumun vermis ve hemisferleri atrofik görünür. Beyin sapı ve serebrumda atrofi enderdir. Semptomlar ilk ortaya çıktığında MRG normal olabilir, yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan radyolojik bulgular 4-9 yıl gibi geç belirir.^[11,36]

Patoloji

Spinocerebellar ataksi 8'de Purkinje, granül hücreleri ve inferior olivde hücre kaybı olur. Purkinje hücreleri, medüller ve serebellar dentat çekirdeğe ubikitin ve poliglutamin genişliğinin belirteci olan IC2 antikoları ile boyanan intranükleer inklüzyonlar gösterilmiştir.^[36]

Genetik

Otozomal dominant diğer SSA'lara göre SSA8'de kuşaklar arasında CAG tekrar sayısı çok değişkendir. Bir sülalede babadan geçişte trinükleotid sayısı daralırken, anneden kalıtımda arttığı saptanmıştır. Patojenik eşik olan 110 tekrar sayısı anneden kalıtımda aşılma, babadan geçişte sıklıkla eşğin altında kalmaktadır.^[36,37]

Patogenez

Spinocerebellar ataksi 8'in moleküler mekanizmasında iki yönde genişleme söz konusudur. Biri ataksin-8 geninde saf poliglutamin artışı, diğeri RNA kopyasının genişlemesidir. Ataksin-8 işlevi pek açık değildir, ancak RNA kopyasının genişlemesi aktin bağlayan protein olan Kelch-like protein 1'i (KLHL1) inhibe ederek P/Q kalsiyum kanallarında işlevi bozmaktadır. Serebellar nöronların bozuk kalsiyum kanal aktivitesine duyarlılığı ve SSA8'in bazı epizodik özellikleri kanalopati savını desteklemektedir.^[37,38]

Tedavi

Spinocerebellar ataksi 8'in patofizyolojisi henüz tam anlaşılamadığından tedavisi de geliştirilememiştir. Parkinsonizm semptomları olan bazı olguların dopaminerjik ilaçlara yanıt verdikleri rapor edilmiştir.^[37,38]

Spinocerebellar Ataksi Tip 10 (SSA10)

Spinocerebellar ataksi 10 serebellar ataksi ve epilepsi ile seyirli, en sık Amerika kıtasında görülen ve pentanükleotid (ATTCT) tekrar artışı ile karakterli tek nörodejeneratif hastalıktır. Brezilya'da SSA3'den, Meksika'da SSA2'den sonra en sık görülen OD SSA'dır.^[39,40]

Klinik özellikler

Spinocerebellar ataksi 10 fenotipi serebellar ataksi ve epilepsi karmasıdır ve diğer klinik belirtiler çok hafif veya yoktur.^[39]

Başlangıç yaşı 10-49 arasında değişir. Başvuru semptomu yürüyüşte dengesizliktir. Geveleyerek konuşma bunu izler. Hastaların el koordinasyonu bozulur, küçük nesneleri ele almakta zorlanırlar. Spinocerebellar ataksi 10 yavaş seyirlidir. Serebellar sendrom gelişimi 5-10 yıl gibi uzun zaman alır. Başlangıçta tandem yürüyüşte zorlanan hastalar giderek geniş tabanlı ataksik yürürler, bütün olarak dönerler, son evrede desteksiz ayakta duramazlar. Ağır trunkal ataksisi olanların oturma dengesi de bozulur. Üst ekstremitelerde disdiadokokinezi erken dönemde ortaya çıkar. İntansiyon tremoru, dismetri, hipotoni, horizontal ve vertikal nistagmus diğer klinik belirtilerdir.^[39]

Spinocerebellar ataksi 10'da epilepsi jeneralize tonik klonik veya kompleks parsiyel nöbetlerle seyredir. Hastalığın geç dönemlerinde nöbetler antiepileptik ilaç ve vagal sinir stimülasyonu gibi agresif tedaviler gerektirebilir.^[39]

Meksikalı SSA10 sülalesinde bazı olgularda düşük IQ saptanmıştır. Öte yanda Brezilyalı SSA10 ailesi saf serebellar ataksi fenotipine sahiptir, epilepsi rapor edilmemiştir.^[39]

Laboratuvar bulguları

Meksika fenotipinde nöbetler olduğu için EEG anormallikleri, özellikle diffüz yavaşlama hemen her olguda izlenmiştir. Duyu sinir iletimi

%66 olguda bozuktur. Brezilyalı olgularda EEG ve sinir iletimi normaldir.^[39] Manyetik rezonans görüntülemeye serebellar atrofi, bazı olgularda beyin sapı ve serebral atrofi izlenebilir.^[40]

Genetik

Kromozom 22'de ataksin-10 (ATXN10) geninde dokuzuncu intronda ATTCT pentanükleotid genişlemesi SSA10'a neden olur. Normalde 10-29 olan ATTCT tekrarı patojenik alellerde 800-4500 kadardır. Fenotip değişkenliğinin pentanükleotid tekrar genişliği ile ilişkili olduğu konusunda görüş birliği sağlanamamıştır.^[40,41]

Patogenez

Ataksin-10 amino asit dizisi homolog olmayan yeni bir proteindir. Ataksin-10 mRNA'sı beyinde, iskelet kası, kalp, karaciğer ve böbrekte bulunur. Beyinde özellikle nöron yoğunluğunun fazla olduğu serebellum ve hipokampusta ATXN10 mRNA ifadesi hakimdir. Fizyolojik işlevi iyi bilinmemekle beraber ATXN10'un nöronal farklılaşma ve erken embriyogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Mutant RNA, kodlama bölgesi dışında genişlemiş mikrosatellit tekrarlar içerir. Spinoserebellar ataksi 10'un ATXN10 geninde işlev kaybı mutasyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür.^[39]

Tedavi

Spinoserebellar ataksi 10 için özgün tedavi bulunmamaktadır. Nöbetler antiepileptik ilaçlarla kontrol edilmelidir. Buspiron ve diğer minör trankilizanlar hastanın aceleciliğini baskılayarak ataksiyi kısmen düzeltir.^[39]

Spinoserebellar Ataksi Tip 12 (SSA12)

Spinoserebellar ataksi 12 kromozom 5q32de protein fosfataz PPP2R2B geninde düzenleyici bölgede CAG tekrar artışına bağlı kalıtsal ataksidir. Otozomal SSA'ların ender bir tipidir. Hindistan'da 21, Kuzey Amerika'da ise sadece bir sülalede tanımlanmıştır. Uzak Doğu, Almanya ve İran'dan da olgu bildirimleri vardır.^[42]

Klinik özellikler

Spinoserebellar ataksi 12'nin ilk belirtisi sıklıkla kollar ve başta tremordur. Hafif yürüyüş ataksisi ve dizartı de bulunur. Zamanla ataksi

şiddeti artar, pursuit ve sakkadik göz hareketlerinde bozukluklar, fokal veya aksiyal distoni, fasiyal miyokimi, parkinsonizm, periferik nöropati ve anksiyete eşlik eder. Klinik belirtiler çok şiddetli olmadığından SSA12 engelleyici bir hastalık değildir.^[42]

Laboratuvar bulguları

Manyetik rezonans görüntülemeye orta şiddette serebellar ve kortikal atrofi görülür. Beyin sapı, bazal gangliyonlar ve diğer subkortikal gri madde alanları normaldir.^[11] Difüzyon tensör görüntülemeye (DTI) SSA12'de presemptomatik dönemde serebral korteks ve serebellar vermiste ak madde hasarı olduğu, ayrıca serebellar vermiste ADC değerinin SSA12 şiddeti ile bağıntılı olduğu bildirilmiştir.^[43]

Patoloji

Spinoserebellar ataksi 12'de postmortem olarak beyinde ventrikülomegali ile hafif kortikal atrofi saptanmıştır. Mikroskopik olarak Purkinje hücre kaybı ve granüler tabakada atrofi görülür. Ubikitine reaktif fakat poliglutamin (IC2) ve sinüklein için negatif nöronal intranükleer inklüzyonlar en dikkat çekici bulgudur.^[42]

Genetik

Normalde PPP2R2B geninde 6-32 olan CAG tekrar sayısı, SSA12 olgularında 51-78 arasındadır. Trinükleotid sayısı 40-49 arasında gri Zon olarak tanımlanır. Poliglutamin artışının yanı sıra genetik bilgi aktaran moleküllerde mutasyon da SSA12 patogenezinde sorumlu tutulmaktadır.^[42,44]

Tedavi

Spinoserebellar ataksi 12 olgularında tremor beta bloker, primipon veya klonazepam gibi benzodiazepinlerle tedavi edilir. Parkinsonizm bulguları olan ender olgularda dopaminerjik ilaçlar endike değildir. Anksiyete ve depresyon varsa benzodiazepinler ve antidepresanlar kullanılabilir.^[42]

II. POLİGLUTAMİN ARTIŞI GÖSTERENLER DIŞINDA KALAN OTOZOMAL DOMİNANT SEREBELLAR ATAKSİLER

a) Klasik mutasyonlu spinoserebellar ataksiler

Klasik mutasyonlu SSA'larda, ilişkili genlerde özel mutasyonlar vardır. En sık çoğalan gruptur.

Tablo 2. Klasik mutasyonlu spinoserebellar ataksiler ile poliglutamin artışı spinoserebellar ataksiler arasındaki farklar

| Klasik mutasyonlu spinoserebellar ataksiler | Poliglutamin spinoserebellar ataksiler |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Daha nadir | Daha sık |
| Yavaş progresif seyirlidir, çocuklukta başlaması daha ağır hastalık anlamına gelmemektedir. | Progresif, fatal seyirlidir. Juvenil olguların klinik bulguları daha ağır seyreder. |
| İzole serebellar, ilerleyici olmayan mental retardasyon gibi kongenital bulgular vardır. | Multisistemik nörodejeneratif yaygın lezyonlar, hastalık süresince artar. |
| Purkinje hücre kaybı belirgindir. | Yaygın nöron kaybına neden olur. |
| İzole ve global serebellar atrofi görülür. | Atrofi beyin sapında serebellumdan daha belirgindir. |

Bu genlerin taranması çok pahalı ve zaman alıcıdır. Tüm dünyada sadece birkaç ailede tanımlanmıştır. Bu yüzden fenotip ve genotip korelasyonu yapmak güçtür. Beyin sapı görece korunur. Tablo 2'de klasik mutasyonlu SSA'ların poliglutamin artışı SSA'lardan farkları görülmektedir.

Spinoserebellar Ataksi Tip 5 (SSA5)

Spinoserebellar ataksi 5 geni ilk kez 1994 yılında geniş bir Amerikalı ailede 11'inci kromozomun sentromer bölgesinde tanımlanmıştır.^[45] Beta 3 spektrin genindeki farklı mutasyonlar nedeniyle oluşur.^[46] Daha sonra Alman ve Fransız aileler de eklenmiştir. Başlangıç yaşı 10-68 yıl arasında geniş bir aralıktadır. Yavaş progresif serebellar ataksisi olan bir hasta 20 yıl sonra halen yürüyebilmektedir. Hastalık süresi 30 yılı bulabilir. Serebellar ataksi, intansiyonel veya istirahat tremoru, göz hareket bozuklukları (horizontal bakış parezisi), fasiyal miyokimi, canlı derin tendon refleksleri, vibrasyon duyusu kaybı görülebilir. Bu hastalarda yaygın serebellar ve vermis atrofisi varken, beyin sapı ve serebrum korunmuştur.

Spinoserebellar Ataksi Tip 11 (SSA11)

Spinoserebellar ataksi 11 geniş bir İngiliz ailede tanımlanmış ve TTBK2 geninde mutasyon saptanmıştır.^[47,48] Bu hastalarda, Purkinje hücreleri tama yakın kaybolmuştur ve bazal gangliyonlar, mezensefalon ve medullada tau patolojik değişiklikleri görülmüştür. SSA11, 15-70 yaşlar arası başlar, yavaş progresif benign serebellar bir sendromdur. Ek olarak vertikal nistagmus, hafif hiperrefleksi, periferik nöropati ve distoni de eşlik edebilir. Normal yaşam süresine sahiptirler, 20 yıl sonunda hastaların tümü halen yürüyebilir durumdadır ve demans geliş-

memiştir. Manyetik rezonans görüntülemeye izole serebellar atrofi görülür.

Spinoserebellar Ataksi Tip 13 (SSA13)

Spinoserebellar ataksi 13 voltaj bağımlı K kanalı KCNC3 mutasyonu sonucu ortaya çıkar.^[49] Her biri iki büyük ailede tanımlanan iki farklı mutasyon saptanmıştır. Bunlardan bir tanesi bir Fransız ailede bulunan ve etkilenen kişilerde erken başlangıçlı ataksi yapan 10767T-C mutasyonudur.^[49,50] KCNC3 fenotipleri gelişimsel bozukluklardan erişkin başlangıçlı nörodejenerasyona dek değişir. Gelişimsel bozuklukla giden tipinde çocukluk çağı başlangıçlı ataksiye hafif mental retardasyon (IQ:62-76), nöbetler ve fasiyal dismorfik eşlik eder. Elli yaş üstü bireylerde ise serebellar sendroma ek olarak disfaji, idrara sıkışma ve bradikinezi görülebilir.^[51]

Spinoserebellar Ataksi Tip 14 (SSA14)

Spinoserebellar ataksi 14 ilk kez kromozom 19q'ya haritalandırılmış ve PRKCG (Protein kinase C, gamma) genine bağlı olduğu bulunmuştur.^[52,53] Geniş bir başlangıç yaşı aralığı (10-70 yıl) vardır. Fenotipinde, yavaş progresif serebellar ataksi görülür. Serebellar sendroma sıklıkla hiperrefleksi eşlik eder.^[53,54] Ayrıca dizartri, nistagmus, vibrasyon duyusu kaybı, aksiyal veya periferik miyoklonus, fokal distoni, parkinsonizm, koreik hareketler, kognitif bozukluk, epilepsi gibi bulgular da tanımlanmıştır.^[55]

Spinoserebellar Ataksi Tip 15/16 (SSA15/16)

Bu iki tip SSA'da da inozitol-trifosfat reseptör tip 1'i kodlayan ITPR1 geninde delesyon mevcuttur. Delesyonlar ilk önce SSA15'li üç ailede, daha sonra da farklı bir hastalığa sahip oldukları

düşünülen iki Japon ailede gösterilmiştir.^[56,57] Bu nedenle SSA15 ve SSA16 aynı hastalıktır.^[58] Spinoserebellar ataksi 15/16 ailelerinde fenotip genellikle çok yavaş progresif izole serebellar ataksidir. Hafif postural ve aksiyon tremoru veya titubasyon eşlik edebilir.^[56,59,60]

Spinoserebellar Ataksi Tip 20 (SSA20)

Hint kökenli Avrupalı bir ailede 2004 yılında tanımlanmıştır. Başlangıç yaşı 19-64 yıl arasındadır. Fenotipinde serebellar dizartri erken ve en sık semptomudur. Alexander hastalığına benzer şekilde spazmodik disfoni ve palatal miyoklonus görülür.^[61,62] Görüntülemelerde dentat çekirdek kalsifikasyonu hastalığın en belirgin özelliğidir.^[62]

Spinoserebellar Ataksi Tip 27 (SSA27)

Büyük bir Hollandalı ailede tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı tremor, diskinezi, yavaş progresif serebellar ataksi, kognitif bozukluk ile karakterizedir ve fibroblast büyüme faktörü 14 geninde mutasyon tespit edilmiştir.^[63,64]

Spinoserebellar Ataksi Tip 28 (SSA28)

Bir İtalyan ailede tanımlanmıştır. Juvenil başlangıçlı yavaş progresif serebellar ataksi, göz hareket bozuklukları, pitoz ve bazı hastalarda piramidal traktus bulguları ile karakterizedir.^[65] Mitokondriyal proteaz geni AFG3L2'de heterozigot yanlış anlam mutasyonu saptanmıştır.^[66]

Tablo 3. Geni ve mutasyonu bilinmeyen spinoserebellar ataksilerin klinik özellikleri

| | |
|--------|------------------------------------------------------------|
| SSA 4 | Duyusal aksonal nöropati ve piramidal bulgular |
| SSA 18 | Sensorimotor aksonal nöropati, nistagmus, Babinski bulgusu |
| SSA 19 | Kognitif bozukluk, nistagmus, tremor, miyoklonus |
| SSA 21 | Kognitif bozukluk, ekstrapiramidal bulgular, hiporefleksi |
| SSA 22 | Nistagmus, hiporefleksi |
| SSA 23 | Duyusal aksonal nöropati, yavaş sakkadlar |
| SSA 25 | Duyusal aksonal nöropati, nistagmus, mide ağrısı ve kusma |
| SSA 26 | Serebellar bulgular, nistagmus, göz hareket bozukluğu |
| SSA 30 | Serebellar bulgular, nistagmus, hiperrefleksi, distoni |
| SSA 32 | Serebellar bulgular, azospermi, mental bozukluk |

b) Geni ve mutasyonu bilinmeyen spinoserebellar ataksiler (Tablo 3)

Bu grupta yer alan SSA 4, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 30 ve 32'nin klinik özellikleri Tablo 3'te görülmektedir.

KLASİK MUTASYONLU VE MUTASYONU BİLİNMEYEN SPİNOSEREBELLAR ATAKSİLERDE PATOLOJİ, GÖRÜNTÜLEME VE TEDAVİ

Serebellar atrofi SSA'ların belirtisidir. Klasik mutasyon SSA'larında beyin sapı tutulumu olmaksızın izole serebellar atrofi SSA5,^[67] SSA11,^[48] SCA13^[49,50] ve SSA14^[55]'te belirtilmiştir. Klasik mutasyon SSA'larında poliglutamin tekrarı SSA'larının aksine intranükleer inklüzyon cisimcikleri yoktur.^[2]

Spinoserebellar ataksilerin tedavisi olmadığı için destek tedavisi yapılır. Yürüme bozukluğu için fizik tedavi, dizartri için de konuşma terapisi gerekebilir. Baston, yürüme cihazları veya tekerlekli sandalye mobilizasyonda kullanılır. Diğer bulgular için semptomaya yönelik tedavi yapılmalıdır.^[51]

EPİZODİK ATAKSİLER

Ana konumuz olmamasına rağmen, OD geçişli ataksi nedenleri arasında tanımlanan EA'lardan kısaca bahsedilecektir.

Epizodik ataksilerin en son yedi tipi tanımlanmıştır. Epizodik ataksi tip 1 voltaj bağımlı potasyum kanalını kodlayan genlerin mutasyonu sonucu oluşurken, EA tip 2 ve tip 5 ise voltaj bağımlı kalsiyum kanalı geni mutasyonu ile oluşur.^[68] Diğer EA tiplerinin özellikleri Tablo 4'de görülmektedir. EA5, EA2 fenotipindedir. EA6 ise nöbetlerle ilişkilidir.^[68] Epizodik ataksi 7 spastisite ile kendini gösterir. Epizodik ataksiler genellikle çocukluk çağında başlar.

Epizodik Ataksi Tip 1

Hareketle ortaya çıkan (kineziyenik ataksi), egzersiz, startle, vücut pozisyonu değişikliği ile provoke olan ataksi EA1 için karakteristiktir. Stres de atakları uyarabilir. Çocukluk veya erken erişkin döneminde ortaya çıkar. Ataklar kısadır, genellikle 15 dakikadan az sürer ama gün içinde sık (günde 15 kez gibi) tekrarlar. Tremor, kas krampları ve ekstremitelerde

Tablo 4. Epizodik ataksiler

| Tip | Başlangıç yaşı | Atak süresi | Semptom | İnteriktal özellikler |
|-----|----------------|-------------|-------------------------------|----------------------------------|
| EA1 | <20 | Dakikalar | Kas spazmı | Nöbetler, miyokimi |
| EA2 | <20 | Saatler | Vertigo, güçsüzlük | Ataksi, nistagmus |
| EA3 | <20 | Dakikalar | Vertigo, tinnitus, baş ağrısı | Yok |
| EA4 | 20-50 | Saatler | Vertigo, diplopi | Nistagmus, yavaş takip bozukluğu |
| EA5 | 20-60 | Saatler | Vertigo | Nistagmus, ataksi |
| EA6 | <10 | Saatler | Kognitif bozukluk, nöbet | Yok |
| EA7 | <20 | Saatler | Kore, ataksi, baş ağrısı | Spastisite |

katılık ataklara eşlik edebilir. Yüz, kollar ve bacaklarda interiktal miyokimiler EA tip 1 için özelliklidir. Tedavide asetozolamid hastaların yarısında yarar sağlar, ayrıca fenitoin de kullanılır.^[68]

Epizodik Ataksi Tip 2

Kafein, alkol ve fenitoin sıklıkla atakları tetikleyebilir. Çocukluk, erken erişkin yaşlarda ortaya çıkabildiği gibi atakların başlangıcı beşinci dekada dek uzayabilir. Ataklar daha uzundur, saatler hatta günler sürebilir. Ataklar sırasında, ataksiye bulantı, migrenöz baş ağrısı, hemiparezi hatta bazen distoni, diplopi ve tinnitus eşlik eder. Epizodik ataksi tip 2'de ataklar arasında interiktal dönemde nistagmus ve ekstremite ataksisi gibi kalıcı serebellar bulgular olur. Hastaların çoğu asetozolamid tedavisine yanıt verir. Familial hemiplejik migren ve SSA6 ile arasında klinik örtüşme vardır.^[68]

III. SPİNOSEREBELLAR ATAKSİ BENZERİ, DİĞER OTOZOMAL DOMİNANT ATAKSİLER

Bu grupta dentatorubral-pallidoluysian atrofi (DRPLA), Frajil-X ilişkili tremor-ataksi sendromu (FXTAS) ve bazı nadir görülen prion hastalıkları yer alır. DRPLA tablosu poliglutamin artışı ile giden OD SSA içinde anlatıldığı için burada tekrar değinilmeyecektir.

Frajil-X Tremor Ataksi Sendromu

Frajil-X ilişkili tremor-ataksi sendromu en sık genetik geçişli mental retardasyon formudur.^[69] Frajil-X ilişkili tremor-ataksi sendromu, frajil-X mental retardasyon 1 (FMR1) geninde lokalize 200'den fazla CGG tekrarı ile karakterize bir hastalıktır. Normal kişiler 5-54 tekrar sayısına sahiptir. Komplet mutasyon olunca, FMR1 geni çekinik davranır ve FMR1 protein

sentezi gerçekleşmeyeceği için hastalık oluşur. Trinükleotid tekrarları 55-200 arasında olduğunda premütasyon terimi kullanılır. Premütasyon taşıyıcıları tipik olarak normal zekaya sahiptirler, ancak bazıları duygusal güçlükler ve çok silik fiziksel özellikler gösterebilirler.^[70] Premütasyon taşıyıcısı kadınlarda görülen yegane klinik bulgu prematür over yetmezliğidir ve hastalarda yaklaşık %20 oranında saptanır.^[71] Son olarak premütasyon taşıyıcısı olan yaşlı erkeklerde farklı bir klinik tutulum formu tanımlanmıştır.^[72,73] Bu olguların tümü 50 yaşın üzerindedir ve progresif intansiyonel tremor ve ataksi geliştirirler. Bu semptomlara bellek kaybı, yürütücü işlev bozuklukları ve anksiyetenin de eşlik ettiği ilerleyici bilişsel güçlükler ve davranış bozuklukları da eşlik eder. Ağır demansiyel sendrom da az sayıda hastada tanımlanmıştır.^[72] Beyin MRG'de, orta serebral pedinküllerde ve komşu serebellar ak maddede simetrik iki taraflı T₂ sinyal hiperintensitesi bu hastalarda karakteristik olsa da bu bulgular hastalığa özgün değildir, diğer bazı dejeneratif hastalıklarda da (olivopontoserebellar atrofi, multisistem atrofi, bazı SSA vs.) rastlanabilir.^[74]

Gerstmann-Straussler-Scheinker Sendromu

Prion hastalıkları spektrumunda bulunmaktadır. Çok nadir OD geçen bir hastalıktır (1-10/100 milyon).

Hastalık 20-60'lı yaşlarda başlar, 3 ay ila 13 yıl (ortalama 5-6 yıl) sürer. Herediter prion protein hastalığıdır. Klinikte yavaş progresif ataksi, piramidal bulgular (spastik paraparezi), erişkin başlangıçlı demans görülür.^[75]

Agresif hastalıkta rutin tetkiklerde EEG'de 1-2 Hz trifazik veya yavaş dalga kompleksleri görülebilir. Beyin BT/MRG normaldir.

Nöropatolojide yaygın, büyük, multisentrik amiloid plaklar patognomoniktir. Spongiform değişiklikler, gliozis, nöron kaybı da olur. Tedavi edilememektedir.^[75]

KAYNAKLAR

1. Jacobi H, Hauser TK, Giunti P, Globas C, Bauer P, Schmitz-Hübsch T, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6: the clinical spectrum of ataxia and morphometric brainstem and cerebellar findings. *Cerebellum* 2012;11:155-66.
2. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010;9:885-94.
3. Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H. CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol* 2008;115:71-86.
4. Klockgether T. The clinical diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2008;7:101-5.
5. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;1:1151-5.
6. Durr A, Forlani S, Cazeneuve C. Conventional mutations are associated with a different phenotype than polyglutamine expansions in spinocerebellar ataxias. *Eur J Hum Genet* 2009;17 (Suppl 2):33.
7. Orr HT. Polyglutamine neurodegeneration: expanded glutamines enhance native functions. *Curr Opin Genet Dev* 2012;22:251-5.
8. Donato SD, Mariotti C, Taroni F. Spinocerebellar ataxia type 1. *Handb Clin Neurol* 2012;103:399-421.
9. Matilla-Dueñas A, Goold R, Giunti P. Clinical, genetic, molecular, and pathophysiological insights into spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum* 2008;7:106-14.
10. Pula JH, Gomez CM, Kattah JC. Ophthalmologic features of the common spinocerebellar ataxias. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:447-53.
11. Döhlinger S, Hauser TK, Borkert J, Luft AR, Schulz JB. Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2008;7:204-14.
12. Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hübsch T, Rakowicz M, Mariotti C, et al. Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *Neuroimage* 2010;49:158-68.
13. Menon RP, Nethisinghe S, Faggiano S, Vannucci T, Rezaei H, Pemble S, et al. The role of interruptions in polyQ in the pathology of SCA1. *PLoS Genet* 2013;9:1003648.
14. Watase K, Gatchel JR, Sun Y, Emamian E, Atkinson R, Richman R, et al. Lithium therapy improves neurological function and hippocampal dendritic arborization in a spinocerebellar ataxia type 1 mouse model. *PLoS Med* 2007;4:182.
15. Chintawar S, Hourez R, Ravello A, Gall D, Orduz D, Rai M, et al. Grafting neural precursor cells promotes functional recovery in an SCA1 mouse model. *J Neurosci* 2009;29:13126-35.
16. Auburger GWJ. Spinocerebellar ataxia type 2. In: Subramony SH, Dürr A, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier: 2012. p. 423-36.
17. Hoche F, Balikó L, den Dunnen W, Steinecker K, Bartos L, Sáfrány E, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): identification of early brain degeneration in one monozygous twin in the initial disease stage. *Cerebellum* 2011;10:245-53.
18. Fan HC, Ho LI, Chi CS, Chen SJ, Peng GS, Chan TM, et al. Polyglutamine (PolyQ) diseases: genetics to treatments. *Cell Transplant* 2014;23:441-58.
19. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, García-Rodríguez JC, Almaguer-Mederos LE, Cruz-Mariño T, Laffita-Mesa JM. A comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Cerebellum* 2011;10:184-98.
20. Magaña JJ, Velázquez-Pérez L, Cisneros B. Spinocerebellar ataxia type 2: clinical presentation, molecular mechanisms, and therapeutic perspectives. *Mol Neurobiol* 2013;47:90-104.
21. Paulson H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. *Handb Clin Neurol* 2012;103:437-49.
22. Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, Cerquetti D, Balej J, Millar Verneti P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. *Eur J Neurol* 2014;21:607-15.
23. Subramony SH. Overview of autosomal dominant ataxias. *Handb Clin Neurol* 2012;103:389-98.
24. Evers MM, Toonen LJ, van Roon-Mom WM. Ataxin-3 protein and RNA toxicity in spinocerebellar ataxia type 3: current insights and emerging therapeutic strategies. *Mol Neurobiol* 2014;49:1513-31.
25. Yi J, Zhang L, Tang B, Han W, Zhou Y, Chen Z, et al. Sodium valproate alleviates neurodegeneration in SCA3/MJD via suppressing apoptosis and rescuing the hypoacetylation levels of histone H3 and H4. *PLoS One* 2013;8:54792.
26. Mdo C, Luna-Cancalon K, Fischer S, Ashraf NS, Ouyang M, Dharia RM, et al. Toward RNAi

- therapy for the polyglutamine disease Machado-Joseph disease. *Mol Ther* 2013;21:1898-908.
27. Solodkin A, Gomez CM. Spinocerebellar ataxia type 6. In: Subramony SH, Dürr A, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2012. p. 462-73.
 28. Kordasiewicz HB, Gomez CM. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 6. *Neurotherapeutics* 2007;4:285-94.
 29. Eichler L, Bellenberg B, Hahn HK, Köster O, Schöls L, Lukas C. Quantitative assessment of brain stem and cerebellar atrophy in spinocerebellar ataxia types 3 and 6: impact on clinical status. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:890-7.
 30. Horton LC, Frosch MP, Vangel MG, Weigel-DiFranco C, Berson EL, Schmahmann JD. Spinocerebellar ataxia type 7: clinical course, phenotype-genotype correlations, and neuropathology. *Cerebellum* 2013;12:176-93.
 31. Martin JJ. Spinocerebellar ataxia type 7. *Handb Clin Neurol* 2012;103:475-91.
 32. Stevanin G, Brice A. Spinocerebellar ataxia 17 (SCA17) and Huntington's disease-like 4 (HDL4). *Cerebellum* 2008;7:170-8.
 33. Zühlke C, Bürk K. Spinocerebellar ataxia type 17 is caused by mutations in the TATA-box binding protein. *Cerebellum* 2007;6:300-7.
 34. Bech S, Petersen T, Nørremølle A, Gjedde A, Ehlers L, Eiberg H, et al. Huntington's disease-like and ataxia syndromes: identification of a family with a de novo SCA17/TBP mutation. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:12-5.
 35. Daughters RS, Tuttle DL, Gao W, Ikeda Y, Moseley ML, Ebner TJ, et al. RNA gain-of-function in spinocerebellar ataxia type 8. *PLoS Genet* 2009;5:1000600.
 36. Ikeda Y, Ranum LP, Day JW. Clinical and genetic features of spinocerebellar ataxia type 8. *Handb Clin Neurol* 2012;103:493-505.
 37. Gupta A, Jankovic J. Spinocerebellar ataxia 8: variable phenotype and unique pathogenesis. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:621-6.
 38. Kim JS, Son TO, Youn J, Ki CS, Cho JW. Non-Ataxic Phenotypes of SCA8 Mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson Disease. *J Clin Neurol* 2013;9:274-9.
 39. Ashizawa T. Spinocerebellar ataxia type 10. *Handb Clin Neurol* 2012;103:507-19.
 40. Teive HA, Munhoz RP, Raskin S, Arruda WO, de Paola L, Werneck LC, et al. Spinocerebellar ataxia type 10: Frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. *Mov Disord* 2010;25:2875-8.
 41. McFarland KN, Liu J, Landrian I, Zeng D, Raskin S, Moscovich M, et al. Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. *Neurogenetics* 2014;15:59-64.
 42. O'Hearn E, Holmes SE, Margolis RL. Spinocerebellar ataxia type 12. *Handb Clin Neurol* 2012;103:535-47.
 43. Li H, Ma J, Zhang X. Diffusion tensor imaging of spinocerebellar ataxia type 12. *Med Sci Monit* 2014;20:1783-91.
 44. Shakkottai VG, Fogel BL. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin* 2013;31:987-1007.
 45. Ranum LP, Schut LJ, Lundgren JK, Orr HT, Livingston DM. Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat Genet* 1994;8:280-4.
 46. Ikeda Y, Dick KA, Weatherspoon MR, Gincel D, Armbrust KR, Dalton JC, et al. Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. *Nat Genet* 2006;38:184-90.
 47. Houlden H, Johnson J, Gardner-Thorpe C, Lashley T, Hernandez D, Worth P, et al. Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11. *Nat Genet* 2007;39:1434-6.
 48. Worth PF, Giunti P, Gardner-Thorpe C, Dixon PH, Davis MB, Wood NW. Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: linkage in a large British family to a 7.6-cM region on chromosome 15q14-21.3. *Am J Hum Genet* 1999;65:420-6.
 49. Waters MF, Minassian NA, Stevanin G, Figueroa KP, Bannister JP, Nolte D, et al. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes. *Nat Genet* 2006;38:447-51.
 50. Herman-Bert A, Stevanin G, Netter JC, Rascol O, Brassat D, Calvas P, et al. Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2000;67:229-35.
 51. Whaley NR, Fujioka S, Wszolek ZK. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:33.
 52. Chen DH, Brkanac Z, Verlinde CL, Tan XJ, Bylenok L, Nochlin D, et al. Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2003;72:839-49.
 53. Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, Fukazawa T,

- Nogoshi S, Komeichi K, et al. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann Neurol* 2000;48:156-63.
54. van de Warrenburg BP, Verbeek DS, Piersma SJ, Hennekam FA, Pearson PL, Knoers NV, et al. Identification of a novel SCA14 mutation in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family. *Neurology* 2003;61:1760-5.
 55. Stevanin G, Hahn V, Lohmann E, Bouslam N, Gouttard M, Soumphonphakdy C, et al. Mutation in the catalytic domain of protein kinase C gamma and extension of the phenotype associated with spinocerebellar ataxia type 14. *Arch Neurol* 2004;61:1242-8.
 56. Hara K, Shiga A, Nozaki H, Mitsui J, Takahashi Y, Ishiguro H, et al. Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families. *Neurology* 2008;71:547-51.
 57. Iwaki A, Kawano Y, Miura S, Shibata H, Matsue D, Li W, et al. Heterozygous deletion of ITPR1, but not SUMF1, in spinocerebellar ataxia type 16. *J Med Genet* 2008;45:32-5.
 58. Gardner RJ. "SCA16" is really SCA15. *J Med Genet* 2008;45:192.
 59. Marelli C, van de Leemput J, Johnson JO, Tison F, Thauvin-Robinet C, Picard F, et al. SCA15 due to large ITPR1 deletions in a cohort of 333 white families with dominant ataxia. *Arch Neurol* 2011;68:637-43.
 60. Storey E, Gardner RJ, Knight MA, Kennerson ML, Tuck RR, Forrest SM, et al. A new autosomal dominant pure cerebellar ataxia. *Neurology* 2001;57:1913-5.
 61. Pareyson D, Fancellu R, Mariotti C, Romano S, Salmaggi A, Carella F, et al. Adult-onset Alexander disease: a series of eleven unrelated cases with review of the literature. *Brain* 2008;131:2321-31.
 62. Knight MA, Gardner RJ, Bahlo M, Matsuura T, Dixon JA, Forrest SM, et al. Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. *Brain* 2004;127:1172-81.
 63. van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, Krieger E, van de Graaf R, de Koning I, et al. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia [corrected]. *Am J Hum Genet* 2003;72:191-9.
 64. Brusse E, de Koning I, Maat-Kievit A, Oostra BA, Heutink P, van Swieten JC. Spinocerebellar ataxia associated with a mutation in the fibroblast growth factor 14 gene (SCA27): A new phenotype. *Mov Disord* 2006;21:396-401.
 65. Cagnoli C, Mariotti C, Taroni F, Seri M, Brussino A, Michielotto C, et al. SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-q11.2. *Brain* 2006;129:235-42.
 66. Di Bella D, Lazzaro F, Brusco A, Plumari M, Battaglia G, Pastore A, et al. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28. *Nat Genet* 2010;42:313-21.
 67. Stevanin G, Herman A, Brice A, Dürr A. Clinical and MRI findings in spinocerebellar ataxia type 5. *Neurology* 1999;53:1355-7.
 68. Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet* 2007;71:12-24.
 69. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMRI gene--and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1006-18.
 70. Franke P, Leboyer M, Gänsicke M, Weiffenbach O, Biancalana V, Cornillet-Lefebvre P, et al. Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of FMR-1. *Psychiatry Res* 1998;80:113-27.
 71. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet* 1999;83:322-5.
 72. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, et al. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001;57:127-30.
 73. Apartis E, Blancher A, Meissner WG, Guyant-Maréchal L, Maltête D, De Broucker T, et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology* 2012;79:1898-907.
 74. Brunberg JA, Jacquemont S, Hagerman RJ, Berry-Kravis EM, Grigsby J, Leehey MA, et al. Fragile X premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1757-66.
 75. Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 2001;8:387-97.