

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Spinocerebelinės ataksijos: literatūros apžvalga ir klinikiniai atvejai
Spinocerebellar ataxias: literature review and clinical cases**

Urtė Truskauskaitė, VI kursas, 16 grupė

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Darbo vadovas

asistentė dr. Rūta Kaladytė Lokominienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

2024-05-10

Urte.truskauskaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Spinocerebelinės ataksijos yra retos neurodegeneracinės ligos, kurios pasižymi vienu bendru simptomu – smegenėline ataksija. Pagal paveldėjimo būdą šios ligos skirstomos į autosomines dominantines, autosomines recesyvines ir su X chromosoma paveldimas spinocerebelines ataksijas. Dažniausiai pasireiškiančios iš šių ligų yra sukeltos nukleotidų pasikartojimų išsiplėtimo. Šioms ligoms būdingi patogenetiniai mechanizmai, pasireiškiantys skirtinguose spinocerebelinės ataksijos tipuose, yra toksinių baltymų susidarymas ir kaupimasis, transkripcijos disreguliacija, autofagijos disfunkcija, kanalopatijos, mitochondrinė disfunkcija, toksinės RNR funkcijos gavimas ir sutrikęs DNR pažeidimo atsakas. Šios ligos yra diagnozuojamos remiantis anamneze, neurologiniu ištyrimu, vaizdiniais tyrimais ir genetiniu ištyrimu, kuris yra auksinis spinocerebelinės ataksijos diagnostikos standartas. Norint nustatyti spinocerebelinės ataksijos tipą, galima atlikti vieno geno testą, multigenų paletę arba viso egzomo sekoskaitą. Spinocerebelinėms ataksijoms būdingi pakitimai - smegenėlių žievės atrofija ir/arba olivopontocerebelinė atrofija - yra matomi magnetinio rezonanso tomografijos metu. Šių ligų klinikinio pasireiškimo triada yra progresuojanti smegenėlinė ataksija, nistagmas/regėjimo problemos ir dizartrijs. Kol kas dar nėra atrasti vaistai, išgydantys spinocerebelinę ataksiją, tačiau jų yra ieškoma, atliekant klinikinius tyrimus. Daugiausiai klinikiniuose tyrimuose pažengę vaistai yra tririluzolis, trehalozė ir antisensiniai nukleotidai. Spinocerebelinėms ataksijoms šiuo metu yra svarbiausias simptominis gydymas, į kurį įeina spastiškumo, tremoro, distonijų, šlapimo nelaikymo, seksualinės disfunkcijos, depresijos, dizartrijos, disfagijos ir kitų simptomų modifikavimas.

RAKTAŽODŽIAI: spinocerebelinė ataksija (SCA), smegenėlinė ataksija, autosominiu recesyviniu būdu paveldima spinocerebelinė ataksija (SCAR), Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS), tririluzolis, trehalozė, antisensiniai nukleotidai

SUMMARY

Spinocerebellar ataxias are rare neurodegenerative diseases that share a common symptom: cerebellar ataxia. According to the mode of inheritance, these diseases are classified as autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked spinocerebellar ataxias. The most common of these diseases are caused by nucleotide repeat expansions. The pathogenetic

mechanisms of these diseases are the formation and accumulation of toxic proteins, transcriptional dysregulation, dysfunction of autophagy, channelopathies, mitochondrial dysfunction, RNA toxic gain of function, and an impaired DNA damage response. These diseases are diagnosed on the basis of medical history, neurological examination, imaging studies and genetic testing, which is the gold standard for the diagnosis of spinocerebellar ataxia. To determine the type of spinocerebellar ataxia, a single-gene test, a multi-gene palette or whole-exome sequencing can be performed. The lesions characteristic of spinocerebellar ataxias are cortical cerebellar atrophy and/or olivopontocerebellar atrophy, which are best seen on MRI. The triad of clinical symptoms of these diseases is progressive cerebellar ataxia, nystagmus/vision problems and dysarthria. No drugs have yet been discovered to cure spinocerebellar ataxia, but clinical trials are underway to discover them. The most advanced drugs in clinical trials are triloriluzole, trehalose and antisense nucleotides. For these diseases, symptomatic treatment, which includes modification of spasticity, tremor, dystonias, urinary incontinence, sexual dysfunction, depression, dysarthria, dysphagia and other symptoms, is the most important target of treatment for the moment.

KEYWORDS: spinocerebellar ataxia (SCA), cerebellar ataxia, autosomal recessive spinocerebellar ataxia (SCAR), Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS), triloriluzole, trehalose, antisense nucleotides

ĮVADAS

Spinocerebelinės ataksijos (SCA) yra retų neurodegeneracinių ligų grupė, turinti vieną bendrą simptomą – progresuojančią smegenėlinę ataksiją. Kiti šiai ligų grupei būdingi simptomai yra nistagmas/regėjimo problemos ir dizartrija (1). Pagal paveldėjimo būdą SCA gali būti skiriamos į 3 grupes: autosominiu dominantiniu būdu paveldimas SCA (AD-SCA), kurios yra išskiriamos į tipus nuo SCA1 iki SCA50, autosominiu recesyviniu būdu paveldimas SCA, kurios išskiriamos į SCAR (nuo 2 iki 33 tipo) ir SCAN (nuo 1 iki 3) ir per X chromosomą paveldimas SCA (SCAX nuo 1 iki 5). Pačios dažniausios iš šių yra AD-SCA, iš kurių dažniausiai pasireiškia 1, 2, 3, 6, 7, 17 tipai (2). Šie tipai sudaro daugiau nei pusę pasireiškiančių AD būdu paveldimų SCA. Dažniausiai pasireiškiančios SCA yra sukeltos trinukleotidų pasikartojimų išsiplėtimo. Šių išsiplėtimų produktai yra poligliutamino agregatai, kurie kaupiasi įvairiose centrinės nervų sistemos vietose(3). Pati pirma atrasta SCA rūšis, SCA1, pirmą kartą buvo diagnozuota 1993m. (4), o paskutinė, SCA50 - 2022m. [SCA50, OMIM: 602367]. Šių ligų diagnostikos auksinis standartas yra genotipo ištyrimas,

tačiau genetinė diagnozė yra nustatoma tik 10-30% asmenų, kuriems yra kliniškai diagnozuojama ataksija (5). Taigi, galima teigti, kad ateityje SCA tipų bus atrasta dar daugiau. Šios ligos vis dar neturi efektyvaus gydymo, tačiau yra atliekami klinikiniai tyrimai jam atrasti.

SCA ligų grupei nagrinėti buvo pasirinkta klinikinio atvejo analizė ir literatūros apžvalga. Klinikinio atvejo aprašymas yra apie pacientą, sergantį autosominiu recesyviniu būdu paveldima 4 tipo spinocerebeline ataksija (SCAR 4). Literatūros apžvalgos tikslai yra išnagrinėti naujausią SCA ligų nomenklatūrą, etiologiją, epidemiologiją, patogenetinius mechanizmus, diagnostikos būdus, klinikinį pasireiškimą ir gydymo galimybes.

KLINIKINIS ATVEJIS

Įvadas. 2018m.į VUL Santaros klinikas hospitalizuotas 29 metų vyras, besiskundžiantis eisenos, pusiausvyros sutrikimais, kojų silpnumu ir sustingimu.

Anamnezė. Pirmieji ligos požymiai, tokie kaip kojų kliuvimas, ap sunkinta judesių koordinacija, pacientui pasireiškė 2004m., būnant 14 metų amžiuje. Atsiradus šiems simptomams, pacientas buvo pirmą kartą hospitalizuotas į Vilniaus Universiteto Ligoninės Santaros klinikas (VULSK). Hospitalizacijos metu jam buvo atlikti tyrimai dėl MGC, SMN1 ir PMP22 genų mutacijų, patogeninių pakitimų nebuvo nustatyta. Pacientui diagnozuota paveldima polineuropatija, gretutinės diagnozės – mitralinio vožtuvo nesandarumas, širdies ritmo sutrikimai, skilvelinė ekstrasistolė. 2011m. pacientui buvo diagnozuotas kairės akies retrobulbarinis neuritas, atlikta galvos smegenų MRT – be pakitimų (daryta dėl išsėtinės sklerozės). Tais pačiais metais ligoniui buvo suformuluota klinikinė diagnozė – Friedriecho ataksija. 2020m. atlikus išsamų genetinį tyrimą diagnozė buvo pakeista į autosominiu recesyviniu būdu paveldimą 4 tipo spinocerebelinę ataksiją (SCAR4).

Nusiskundimai. Pacientas skundžiasi eisenos, pusiausvyros sutrikimais, kojų silpnumu ir sustingimu. Sustingimas yra ryškiausias naktį ir ryte. Vakare atsigulus į lovą atsiranda kojų trūkčiojimas ir spazmai. Judesių koordinaciją ir judėjimo sklandumą blogina stresas ir nejudrumas, pasimankštinus simptomai pagerėja. Iš urogenitalinės sistemos simptomų pacientas išskiria potencijos sumažėjimą be šlapinimosi sutrikimų, o trimis metais vėliau (2021m.) atsiranda ir šlapimo sulaikymo sunkumų.

Objektyvi būklės apžiūra. Pacientas šneka skanduota kalba, kuri ilgiau pakalbėjus pagerėja, kalbant stebimas nusileidęs kairysis lūpos kampas. Pacientas eina savarankiškai, pasiremdamas dviem lazdomis, eisena ataksinė-spastinė, padėtį keičia prisilaikydamas. Matomos pėdų deformacijos ir kontraktūros su inversija ir amiotrofija.

Specialusis ištyrimas. Pacientui fonuojant minkštasis gomurys nekyla, jo užpakalinės sienelės refleksai išnykę. Tiriant okulomotorinius simptomus, stebimas priešingas žvilgsnio kryptčiai nistagmas ir hipermetrinės sakados. Tiriant paciento raumenų jėgą buvo nustatyta plaštakų parėzė su amiotrofija (4 b.), bei kojų vidutinio sunkumo proksimalinė parėzė (3 b.), blauzdų atrofija. Stebimas piramidinis hipertronusas kojose, kairėje stipresnis nei dešinėje. Tikrinant refleksus, sausgyslių refleksai aukšti, simetriški, Achilo refleksas nėra gautas, pastebėti patologiniai Babinskio refleksai kojose abipus ir Rozalimo refleksai rankose abipus. Piršto-nosies mėginį pacientas atlieka su ataksija labiau kairėje, o kojų-kulno mėginį su ryškia ataksija abipus. Vertinant jutimo sutrikimus, stebima skausmo ir taktilinė hiperestezija plaštakose nuo riešų ir pėdose nuo čiurnų, sutrikęs vibracinis ir gilusis jutimai kojose ir rankose (kojų dist.kairėje 7s., dešinėje 8s., rankų dist. 11s.), Rombergo simptomas teigiamas. Raumenų tonusas rankose sumažėjęs, o kojose nežymiai padidėjęs. Pacientas negali atsistoti ant kulnų.

Laboratoriniai tyrimai. Atlikus bendraklinikinius ir biocheminius kraujo tyrimus buvo stebimas padidėjęs kreatinkinazės kiekis – 511U/L (norma vyrams <171U/L).

Instrumentiniai tyrimai. Siekiant detaliau įvertinti nervų ir raumenų funkciją, buvo atlikti elektroneuromiografijos tyrimai. Nustatyta lėtinė sensomotorinė rankų ir kojų aksoninė polineuropatija su dominuojančiu kojų nervų pažeidimu. Elektromiografijos tyrimo metu buvo tiriami m.interosseus dešinėje, m.tibialis anterior dešinėje ir m.gastrocnemius kairėje. Šiuose raumenyse nebuvo rasta denervacijos požymių, vyravo reinervacijai būdingi pakitimai.

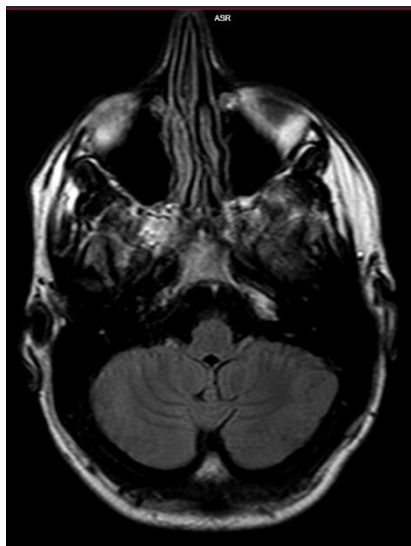
1 lentelė. Paciento elektroneurografijos tyrimo duomenys

| | 2018m. | 2021m. |
|----------------|----------------|----------------|
| N.peroneus (M) | Negauta abipus | Negauta abipus |

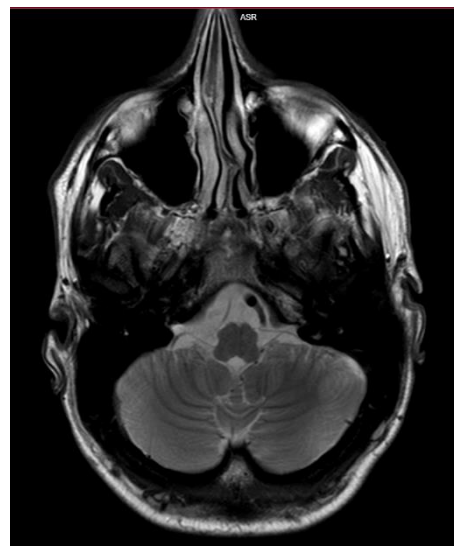
| | | |
|--|--|---|
| N.peroneus (M) nuo m.tibialis anterior | D – sumažintas atsakas; K – normalus atsakas | Sumažintas atsakas abipus |
| N.tibialis (M) | Negauta abipus | Negauta abipus |
| N.suralis (S) | Negauta abipus | Negauta abipus |
| N.medianus (M ir S) | Motorinis atsakas normalus, sensorinis atsakas sumažėjęs | Motorinis atsakas paribinis, sensorinis atsakas sumažėjęs |
| N.ulnaris (M ir S) | Motorinis atsakas normalus, sensorinio atsako negauta | Motorinis atsakas normalus, sensorinio atsako negauta |

Paiškinimai: Elektroneurografijos tyrimo metu kojose nebuvo gauta motorinio atsako iš N.peroneus ir N.tibialis abipus, o rankose (N.medianus ir N.ulnaris) motorinis atsakas buvo normalus. Sensorinio atsako kojose iš N.suralis nebuvo gauta. Rankose N.medianus ir N.ulnaris motoriniai atsakai buvo normalūs. N.medianus sensorinis atsakas buvo sumažėjęs, iš N.ulnaris sensorinio atsako negauta. Dinamikoje tarp 2018 ir 2021m suprastėjo N.peroneus nuo m.tibialis anterior ir N.medianus motorinis atsakas.

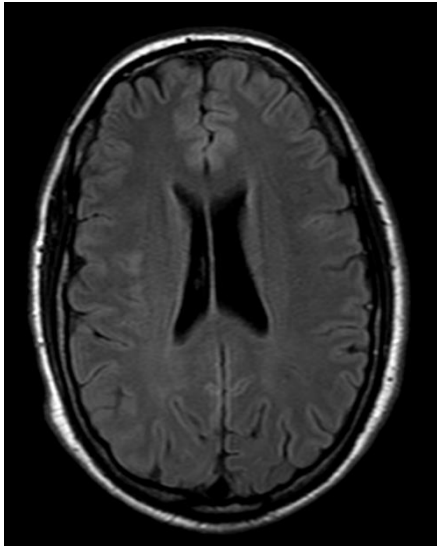
Vaizdiniai tyrimai. 2018m. pacientui buvo atlikta magnetinio rezonanso tomografija (MRT), kurioje nebuvo matoma jokių pakitimų. Pakartojus tyrimą 2021m., buvo stebimas kirmino viršutinių priekinių skiltelių vagų praplatėjimas, asimetriška skilvelių sistema.



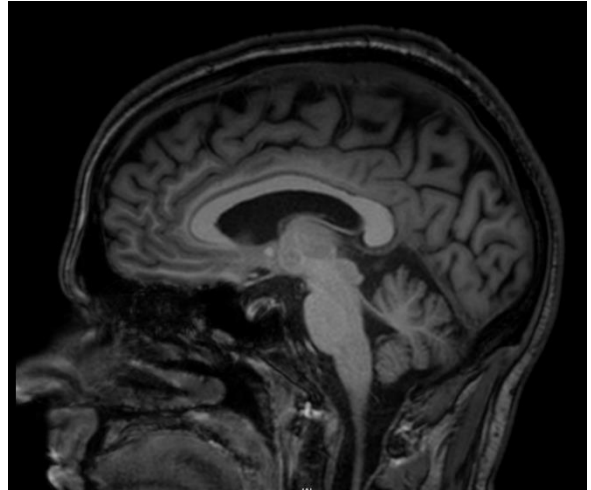
1 paveikslėlis, MRT, flair režimas, skersinis pjūvis. Matomos smegenėlės ir kirminas.



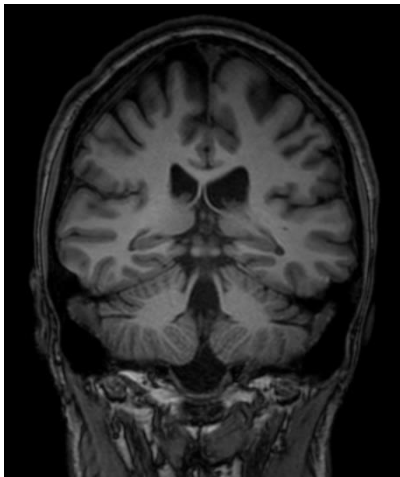
2 paveikslėlis, MRT, T2 režimas, skersinis pjūvis. Matomos smegenėlės ir kirminas.



3 paveikslėlis, MRT, flair režimas, skersinis pjūvis. Matoma asimetriška skilvelių sistema, prasiplėtęs kairysis skilvelis.

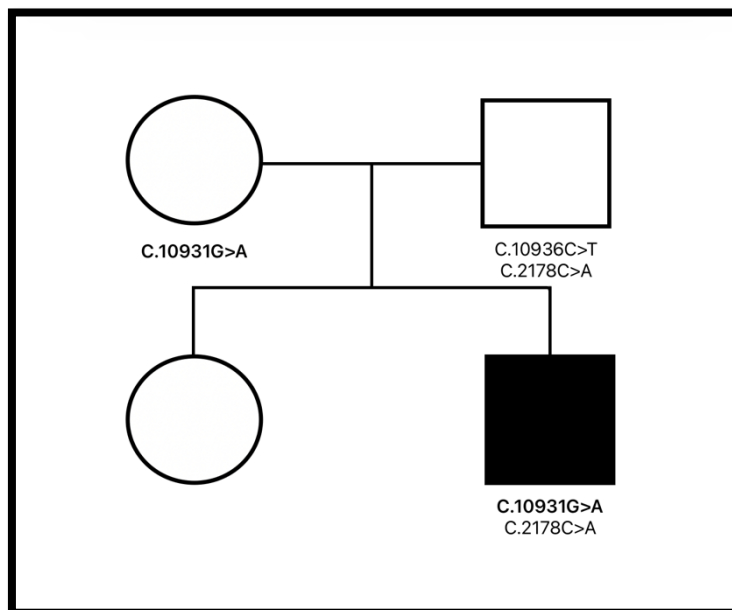


4 paveikslėlis, MRT, T1 režimas, sagitalinis pjūvis. Matomi praplatėję subarahnoidiniai konveksitaliniai tarpai.



5 paveikslėlis, MRT, T1 režimas, koronarinis pjūvis. Matomi praplatėję subarahnoidiniai konveksitaliniai tarpai.

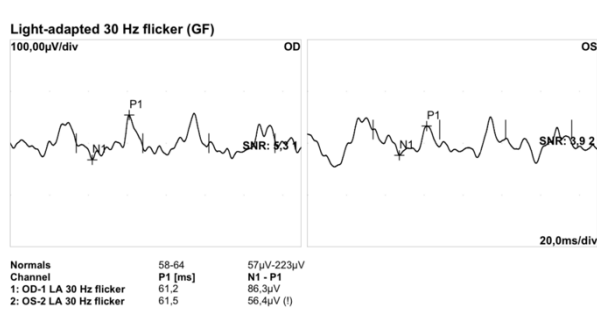
Genetinis ištyrimas. Paciento šeimoje panašiomis ligomis sergančių nėra. 2004m. tiriamajam atlikti MGC, SMN1 ir PMP22 genų mutacijų tyrimai, patologijos nenustatyta. 2018m. atliktas FXN gene GAA išsiplėtimo 1 introne tyrimas (geno ar jo fragmento nukleotidų sekos nustatymas sekoskaitos metodu), patologinio (GAA)_n pasikartojimų skaičiaus frataksino gene nerasta, jis buvo stabilus. 2020m. buvo atlikta dažniausių spinocerebelinių ataksijų (SCA1, 2, 3, 6, 7) diagnostikos tyrimas (geno ar jo fragmentų nukleotidų sekos nustatymas sekoskaitos metodu), patologinių variantų nenustatyta. Esant neaiškiai diagnozei, tais pačiais metais atlikta viso egzomo sekoskaita naujos kartos sekoskaitos tyrimu. Nustatytas VPS13D geno patogeninis variantas: NM_015378:4:c.10931G>A, paveldėtas iš motinos bei su autosominio dominantinio paveldėjimo ataksija siejamas PUM1 geno heterozigotinis variantas NM_015378.4:c.10936C>T, tačiau jis vertintas kaip kliniškai nereikšmingas (paveldėtas iš sveiko tėvo). VPS13D geno mutacija yra siejama su spinocerebeline ataksija, 4 (AR paveldėjimas). Taigi, pacientui diagnozuota autosominiu recesyviniu būdu paveldima 4 tipo spinocerebeliarinė ataksija (SCAR4).



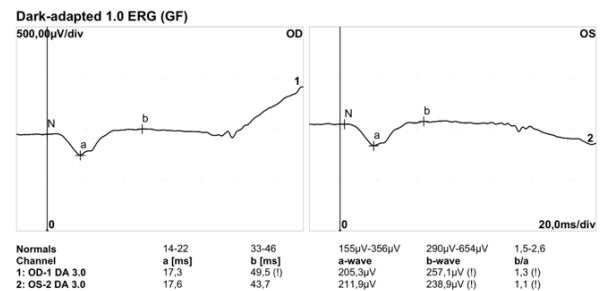
6 paveikslėlis. Paciento šeimos genealoginis medis.

Paciento tėvai ir sesuo yra sveiki. Moterys yra pažymėtos apskritimu, o vyrai – keturkampiu. Pacientas, sergantis SCAR4, yra pažymėtas užpildytu keturkampiu. Tuščios figūros reiškia, kad šiems asmenims liga nepasireiškė.

Optinis ištyrimas. Anamnezėje 2011m. pacientui buvo suformuluota retrobulbarinio neurito diagnozė. 2021m. Pacientas skundžiasi suprastėjusia rega, ypač prieblandoje. Įvertinus akių būklę nustatytas abiejų akių trumparegystė sph(-)0,75 bei cirkuliarios drumstys lęšiuko kortikalinuose sluoksniuose arčiau užpakalinės kapsulės (įtariama įgimta katarakta). Be to, atlikti elektrofiziologiniai tyrimai: VEP (regos sukeltieji potencialai) -n.y., PERG – n.y., pilno lauko elektrotretinografija (ERG) - fotopiniame režime stebimi kiek mažesnės amplitudės kairės akies atsakai, o skotopiniame režime stebimas sumažėjęs b ir a bangų santykis, daugiažidininės ERG – n.y. (2,3 paveikslėliai).

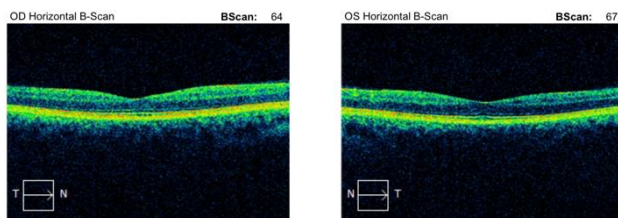


7 paveikslėlis. Fotopinio režimo pilno lauko elektrotretinografija. Stebimi sumažėjusios amplitudės kairės akies atsakai.

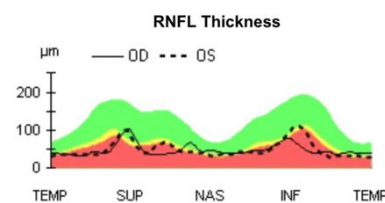


8 paveikslėlis. Skotopinio režimo pilno lauko elektrotretinografija. Stebimas sumažėjęs b ir a bangų santykis.

Akipločio defektai dešinėje akyje pasiskirstę tolygiai, kairėje – labiau temporaliai, nazaliai išlieka segmentas be defektų. Sutrikęs spalvinis regėjimas. Optinės koherentinės tomografijos metodu ištirtas tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis reikšmingai sumažėjęs, geltonųjų dėmių storis taip pat reikšmingai sumažėjęs (4,5 paveikslėliai).



9 paveikslėlis. Geltonosios dėmės storis reikšmingai sumažėjęs abiejose akyse.



10 paveikslėlis. Tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis sumažėjęs abiejose akyse.

Gydymas. Specifinio gydymo pacientams, sergantiems SCAR4 nėra, todėl pacientui skirtas simptominis gydymas. Raumenų spastiškumui gydyti skirtas baklofenas, raumenų diskinezijoms – amantadinas, polineuropatijos simptomams gerinti – tiokto rūgštis, regos prastėjimo profilaktikai - kofermentas Q10 ir šlapimo pūslės kontrolės gerinimui - oksibutininas.

NOMENKLATŪRA

SCA buvo pavadintos numeriais iš eilės pagal atradimo laiką, t.y. atradus pirmą SCA ji buvo pavadinta SCA1, antrą- SCA2 ir t.t. Remiantis 2024m. OMIM duomenimis yra žinoma, kad anksčiau laikyti skirtingi SCA tipai dabar yra laikomi viena liga. Pavyzdžiui anksčiau SCA16 buvo laikoma atskira liga, tačiau dabar ji sutapatinta su SCA15 ir dabar vadinama SCA15 arba SCA15/16 [SCA15, OMIM: 147625]. SCA 19 ir SCA 22 yra ta pati liga, dabar vadinama SCA19 arba SCA19/22 [SCA19, OMIM: 605411]. Anksčiau vadinta SCA24, dabar yra laikoma SCAR4 [SCAR4, OMIM:608877]. Taip pat pagal būdingą apatinio alyvos branduolio, tilto ir smegenėlių atrofiją kai kurios SCA yra klasifikuojamos į olivopontocerebeliarines atrofijas (OPCA). Pvz., SCA1 yra laikoma OPCA I ir IV, o SCA2, SCA7 ir SCA17 atitinkamai yra klasifikuojamos į OPCA II, III, V. Anksčiau vadinta SCAR1, dabar priskirta SCAN2 ir dėl savo klinikinio pasireiškimo ypatybių kitaip vadinama ataksija-okulomotorine apraksija-2 (AOA2) [SCAN2, OMIM: 608465]. Be to, kai kurie tipai yra išskirti į 2 rūšis: SCA27 dabar yra išskiriami į SCA27A ir SCA27B potipius [SCA27A, OMIM: 601515; SCA27B, OMIM: 601515]. Taip pat kai kurie SCA tipai turi ir kitokius pavadinimus, pvz. SCA 3 dar yra vadinama Machado Joseph liga [SCA3, OMIM: 607047], o SCAR9 – kofermento Q10 nepakankamumo liga [SCAR9, OMIM: 606980]. Galiausiai, kai kurios ligos yra sindromai: SCAR5 yra vadinama Galloway-Mowat sindromu [SCAR5, OMIM: 616144], o SCAR19 – Lichtenstein- Knorr sindromu [SCAR19, OMIM: 107310]. SCAR8 ir SCAR9 atitinkamai yra priskiriamos ARCA1 ir ARCA2 [SCAR8, OMIM: 608441; SCAR9, OMIM: 606980].

EPIDEMIOLOGIJA

SCA yra laikoma reta (<5:10 000) liga (6), kurios pasireiškimo visame pasaulyje dažnis yra nuo 1 iki 5 sergančių 100 000 gyventojų (7). Europoje SCA pasireiškimo dažnis yra nuo 0,9 iki 3 sergančių 100 000 gyventojų. SCA pasireiškimo dažnis skiriasi tarp

skirtingų geografinių ir etninių regionų. Populiacijos, kuriose dažniausiai pasireiškia SCA yra Portugalija (5,6/100 000) (8), Norvegija (4,2/100 000) (9) ir Japonija (5/100 000) (10). Pati dažniausia SCA forma yra SCA3. Ji pasireiškia nuo 25 iki 50% atvejų. Perpus rečiau pasireiškia 2 tipo SCA (13-18%), panašiu dažniu kartojasi ir 6 tipo SCA (13-15%) (11).

Spinocerebeline ataksija vienodai serga ir vyrai, ir moterys. Dauguma atvejų liga prasideda ketvirtajame dešimtmetyje (12), tačiau gali pasireikšti ir kūdikystėje arba senatvėje. Simptomų pasireiškimo laikas ir ligos sunkumas tiesiogiai priklauso nuo nukleotidų pasikartojimų skaičiaus, t.y., kuo daugiau pasikartojimų, tuo greičiau liga pasireiškia ir tuo sunkesnė jos forma (1). Šiai ligai būdinga anticipacija – tai reiškia, kad ligą perdavus sekančioms kartoms, jos sunkumas vis didės (kadangi didės CAG pasikartojimų skaičius) (13).

ETIOLOGIJA

Spinocerebelinė ataksija yra genetinė, įvairiais būdais paveldima liga. Šiuo metu yra atrasta net 50 AD SCA tipų. Dažniausiai pasireiškiantys tipai yra nulemti pasikartojančių sekų išsiplėtimo. Šešioms iš jų (1, 2, 3, 6, 7, 17) yra būdingas CAG trinukleotido pasikartojimų išsiplėtimas paveikto geno koduojančiame regione (egzone) (1 lentelė) (14,15). Dar kitos šešios SCA rūšys (SCA8, 10, 12, 31, 36, 37) taip pat yra sukeltos nukleotidų pasikartojimo išsiplėtimo, tačiau jie kartojasi paveikto geno nekoduojančiame regione (introne) (16). Trims iš jų (SCA10 – ATTCT; SCA31 – TGGAA; SCA37 – ATTTT) yra būdingas pentanukleotidų pasikartojimų išsiplėtimas paveikto geno nekoduojančiame regione (introne) (SCA10, OMIM:611150; SCA31, OMIM:612051; SCA37, OMIM: 603448). SCA36 yra būdingas heksanukleotidų (GGCCTG) pasikartojimų išsiplėtimas paveikto geno nekoduojančiame regione (introne) (SCA36, OMIM:614154).

1 lentelė. Trinukleotidų pasikartojimų išsiplėtimai

| | Liga | Norma | Patologija | Šaltinis |
|--|------|-------|------------------------------------|--------------------|
| Trinukleotidų pasikartojimų išsiplėtimas | SCA1 | 6-39 | >39 | SCA1, OMIM: 601556 |
| | SCA2 | 13-31 | >31 | SCA2, OMIM: 601517 |
| | SCA3 | 12-43 | 44-52 – nepilna penetracija, | SCA3, OMIM: 607047 |

| | | | | |
|--|-------|-------|---|---------------------|
| | | | 53 ir daugiau - pilna | |
| | SCA6 | 4-18 | >19 | SCA6, OMIM: 601011 |
| | SCA7 | 4-18 | 36-460 | (17) |
| | SCA12 | 7-32 | 51-78 | (18) |
| | SCA17 | 25-41 | 41-46 – nepilna penetracija, >47 - pilna | SCA17, OMIM: 600075 |

Likusiems, retesniems AD SCA tipams yra būdingi kitokie genetiniai defektai, pvz., SCA14 būdinga missense mutacija PRKCG gene, koduojanti protein kinazę-C-gamma (19).

SCA5 būdinga mutacija SPTBN2 gene, koduojanti beta-III-spektriną, kuris yra būtinas normaliai Purkinjė ląstelių funkcijai ir vystymuisi (20). SCA15/16 būdinga ITPR1 geno delecija (21). Kitos mutacijos, būdingos SCA yra tos, kurios koduoja jonų kanalų subvienetus arba reguliacinius baltymus (kanalopatijos), pvz.: SCA11 (mutacija TTBK2 gene, koduojantį baltymą Tau tubulin kinazę-2 (22)) ir SCA13 (mutacija KCNC3 gene, koduojantį K kanalus (23)).

Ne autosominiu dominantiniu būdu paveldimos ataksijos (SCAR, SCAN, SCAX), yra nulemtos skirtingų genų mutacijų, pvz.: SCAR4 yra sukelta heterozigotinės mutacijos VPS13D gene [SCAR4; OMIM:608877], SCAN1 yra nulemta homozigotinės mutacijos TDP1 gene [SCAN1; OMIM:607198], o SCAX1 yra nulemtas mutacijos ATP2B3 gene[SCAX1; OMIM:300014].

PATOGENEZĖ

Tiksli spinocerebelinės ataksijos patogenezė vis dar nėra žinoma. Tačiau vieni iš dažniausiai atpažįstamų patogenetinių sutrikimų šiose ligose yra genetinės mutacijos, kurios sukelia toksinių baltymų susidarymą ir kaupimąsi, transkripcijos reguliacijos sutrikimus, autofagijos disfunkciją, kanalopatijas, mitochondrinę disfunkciją, toksinės RNR funkcijos gavimą ir sutrikusį DNR pažeidimo atsaką (1).

(PUM1), kuris yra transkripcijos supresorius, mutacija daro įtaką SCA47 išsivystymui (30,31). Sumažėjusi PUM1 ekspresija supresuoja dendritų arborizaciją. Įdomu tai, kad SCA47 ligos pasireiškimo sunkumas priklauso nuo to, kiek sumažėja PUM1 baltymo kiekis. Daugiau negu 50% sumažėjęs PUM1 baltymo kiekis sukelia raidos sutrikimo, ataksijos ir traukulių sindromą, o mažiau nei 25% sumažėjęs PUM1 kiekis sukelia vėlyvo pasireiškimo smegenėlinę ataksiją (1).

Autofagijos disfunkcija. Autofagija yra vienas iš pagrindinių kelių, naudojamas neteisingai susilanksčiusiems baltymams pašalinti. Iki šiol nėra žinoma, ar blogai susilanksčiusių baltymų akumuliacija sukelia autofagijos sutrikimą, ar atvirkščiai – sutrikusi autofagija sukelia nenormaliai susilanksčiusių baltymų susikaupimą (1). SCA 3 patogenezėje dalyvaujantis baltymas ATXN3 prisijungia ir reguliuoja ekspresuojamo Beclin-1 kiekį kraujyje. Šis baltymas yra pagrindinis autofagijos iniciatorius (32). Beclin-1 yra atsakingas už autofagosomų nukleaciją, t.y. autofagijos stadiją, kurios metu ląstelės surenkamos autofagocitozei. Normalus ATXN3 baltymas apsaugo Beclin-1 nuo degradacijos ir leidžia inicijuoti autofagocitozę. O mutavęs ATXN3 nebeatlieka savo normalios funkcijos, dėl to sumažėja sąveika su Beclin-1, ko pasekoje sutrinka autofagijos procesas (33).

Kanalopatijos. Mutacijos, koduojančios jonų kanalų subvienetus arba reguliacinius baltymus, kitaip vadinamos kanalopatijomis, taipogi dalyvauja SCA patogenezėje. Jos gali sutrikdyti jonų kanalų funkcijas, inhibuojant jonų judėjimą per atvirą jonų kanalą, sutrikdant kanalo atsidarymą arba sukeldami kanalų inaktyvaciją (34). Pagrindinės genų mutacijos, atsakingos už kanalopatijas SCA patogenezėje – tai CACNA1A 6 tipo SCA, KCNC3 13 tipo SCA, ITPR1 15/16 ir 29 tipo SCA ir AFG3L2 28 tipo SCA. SCA 6 yra sukelta CACNA1A geno mutacijos. Šis genas koduoja kalcio kanalus, kurie yra neuronuose. Esant CACNA1A geno mutacijai, sutrinka sinapsinės transmisijos iniciacija Purkinjė ląstelių sinapsinėje jungtyje (35). KCNC3, kurio mutacija yra atsakinga už SCA 13, koduoja kalio kanalus, kurie yra Purkinjė ląstelėse. Esant KCNC3 geno mutacijai, sutrinka normali Purkinjė ląstelių kondukcija (36).

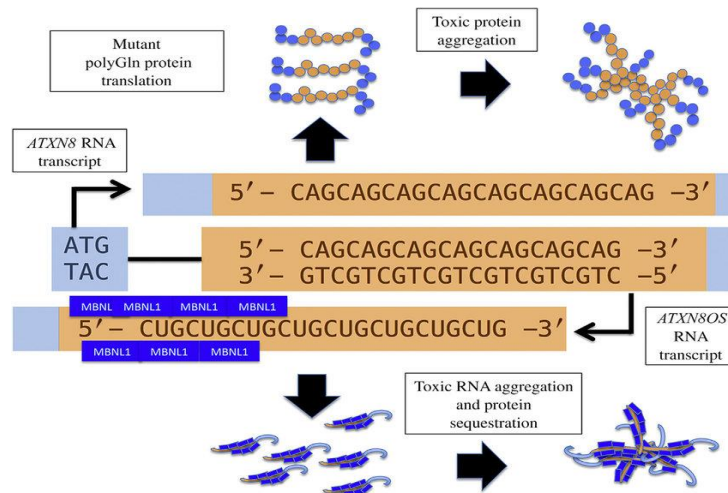
Yra žinoma, kad SCA15/16 yra sukelta ITPR1 geno mutacijos. ITPR1 genas koduoja 1 tipo inozitol-3,4,5-trifosfato receptorių. Tai yra endoplazminio tinklo receptorių, dalyvaujantis reguliuojant viduląstelinio kalcio koncentraciją (37). Taigi, esant šio geno mutacijai, sutrinka kalcio kiekio ląstelėje reguliacija. Galiausiai, AFG3L2, atsakingas už SCA 28 išsivystymą, koduoja mitochondrijose esantį nuo ATP priklausomą proteolitinį kompleksą, kuris pašalina

nenormaliai susilanksčiusius baltymus bei reguliuoja ribosomų surinkimą. Esant šio geno mutacijai, į mitochondrijas patenka kalcis, kuris sukelia fermentų aktyvaciją ir Purkinjė ląstelių apoptozę (38).

Mitochondrijų disfunkcija. Funkcionuojančios mitochondrijos yra būtinos visiems ląstelių procesams, tokiems kaip ląstelių proliferacija, diferenciacija ir apoptozė (39). Būtina paminėti, kad normali mitochondrijų funkcija yra sutrikusi daugelyje SCA tipų. SCA28 patogenezėje dalyvauja genas AFG3L2, kurio mutacija sukelia per didelę OMA1 aktyvaciją, kuris per daug perdirba OPA1, taip sukeldamas mitochondrijų fragmentaciją (40). Pačiame dažniausiame, SCA3, jo baltymas ATXN3 yra deubikvitinizuojantis fermentas, atskiriantis poliubikvitino grandines nuo substratų (26). Vienas iš ATXN-3 substratų yra parkinas, kuris yra vienas iš pagrindinių mitochondrijų kokybės kontrolės baltymų (41). Jis ubikvitinizuoja mitochondrijų išorinės membranos baltymus, tokius kaip VDAC1 ir mitofuzinai, ir taip pritraukia autofagijos baltymus (pvz., p62) pradėti disfunkcionuojančių mitochondrijų degradaciją (mitofagiją) (41,42).

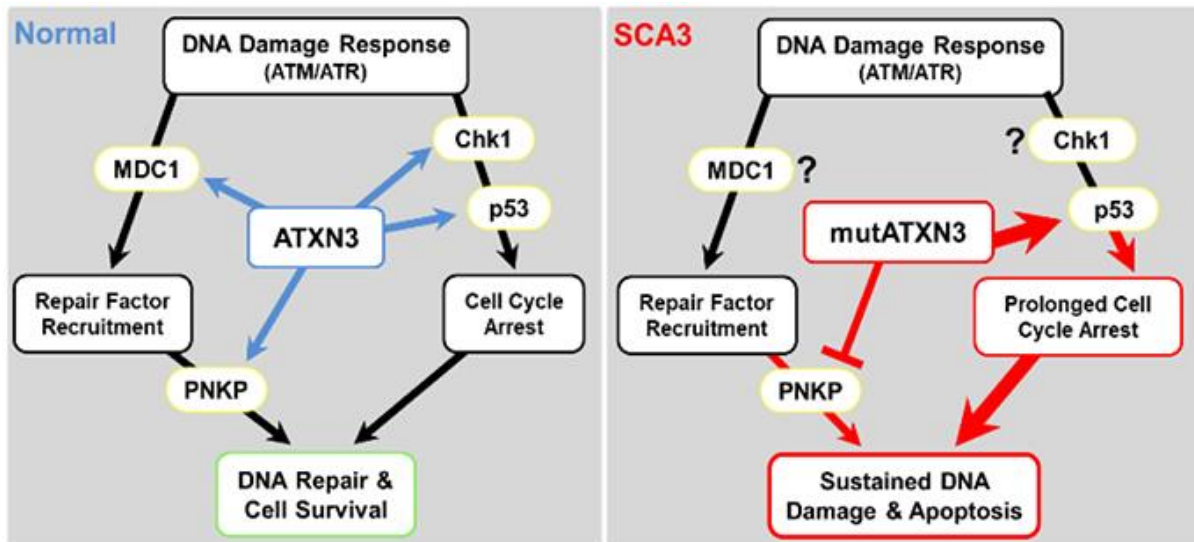
Toksinės RNR funkcijos gavimas. Mutacijos, esančios nekoduojančiuose regionuose, produkuoja RNR su įgytomis toksinėmis funkcijomis (43).

SCA tipai, turintys nukleotidų išsiplėtimus intronuose, yra SCA 8, 10, 12, 31, 36 (16). Vienas įdomesnių toksinės RNR funkcijos gavimo pavyzdžių yra SCA 8 patogenezė (13 pav.). Jos metu, esant ATXNOS8 geno mutacijai, atsiranda abiejomis kryptimis ekspresuojama CTG-CAG nukleotidų ekspansija. Dėl šio išsiplėtimo yra gaunamas [CUG]_n transkripto akumuliacija, kitaip vadinama ribonukleariniais intarpais. Kartu su [CUG]_n kaupiasi ir MBNL1 (angl. *muscleblind like splicing regulator 1*), todėl sumažėja funkcionalaus MBNL1 kiekis ir padidėja CUGBP1 (angl. *CUG-binding protein 1*) ir MBNL1 reguliuojamo GABT4 geno raiška. Dėl sumažėjusio MBNL1 kiekio sutrinka RNR splaisingas, o dėl padidėjusios GABT4 geno raiškos yra prarandama GABAerginė inhibicija (43). Taip yra įgaunamos toksinės RNR funkcijos.



12 paveikslėlis. Toksinės RNR funkcijos įgavimo patogenezė sergant 8 tipo SCA (44).

Sutrikęs DNR pažeidimo atsakas. DNR pažeidimo atsakas yra kelias (kompleksas), kuris suranda ir taisy DNR pažeidimus. Šį kelią aktyvuoja ATM ir ATR apikalinių kinazių fosforilizacija (45). Fosforilizavus ATM, jis aktyvuoja MDC1 (*mediator of DNA damage checkpoint 1*), kuris remodeliuoja pažeistą chromatiną bei aktyvina DNR taisymo faktorius (pvz., PNKP – polinukleotidų kinazė – 3 fosfatazė) (46). Ląstelių ciklo reguliatoriai (Chk1 ir p53) yra aktyvuojami fosforilizavus ATR (47). Normalus ATXN3 baltymas veikia kaip deubikvitinazė ir stabilizuoja MDC1, Chk1 ir p53, pašalindamas poliubikvitino grandines (48,49). Be to, jis skatina PKNP fosfatazės aktyvumą (50). Esant mutavusiam ATXN3, PNKP fosfatazės aktyvumas yra inhibuojamas ir prailginamas p53 signalizavimas per patobulintą p53 prisijungimą ir stabilizaciją. Nesutaisyti DNR pažeidimai, sustabdyta p53 aktyvacija sukelia padidėjusį pro-apoptotinių kelių aktyvumą ir padidėjusi ląstelių pažeidžiamumą (14 pav.) (47).



13 paveikslėlis. Normalus ir sutrikęs DNR pažeidimo atsakas (51).

DIAGNOSTIKA

Anamnezė. Visais atvejais yra būtina įvertinti ligos anamnezę: simptomų pradžią, trukmę, progresavimo greitį. Dažniausiai spinocerebelinė ataksija pasireiškia vidutiniame amžiuje (12), tačiau gali pasireikšti ir kūdikystėje, paauglystėje ar senatvėje. Šioms ligoms yra būdinga lėtinė eiga, tarp skirtingų tipų besiskirianti progresavimo greičiu. Kai kurių tyrimų išvadose yra teigiama, kad nukleotidų išsiplėtimų pasikartojimų dydis turi įtakos ligos pasireiškimo laikui, t.y., kuo daugiau pasikartojimų, tuo greičiau liga pasireiškia (52). Šeimos anamnezėje svarbiausia sužinoti, ar paciento tėvams nebuvo pasireiškę SCA būdingi simptomai (atkreipti dėmesį į vieno iš tėvų ankstyvą mirtį, nes tokiu atveju simptomai galėjo nespėti pasireikšti). Jeigu vienas iš paciento tėvų ar giminaičių serga SCA, tikėtina, kad ir pacientui bus tas pats SCA tipas. Tačiau svarbu nepamiršti, kad ligos klinikinis pasireiškimas gali ryškiai varijuoti ir tarp vienos šeimos narių (53).

Neurologinis ištyrimas. Vertinant ataksijos simptomus yra naudojama SARA (angl. *Scale for the assessment and rating of ataxia*) skalė (1 priedas). Šia skale yra vertinami 8 objektai: eisena, stovėseną, sėdėseną, kalba, piršto testas, nosies-piršto testas, greiti alternuojantys judesiai bei kelio-kulno testas. Pasinaudojus šia skale bus galima įvertinti eisenos ataksiją, tandeminį ėjimą, gebėjimą atsistoti ant kulnų. Piršto, nosies-piršto ir kelio-kulno testų metu, sergančiam SCA, galėsime stebėti tremorą, hipermetrinius ar hipometrinius judesius, o greitu alternuojančių judesių testu - disdiadochokinezę. Šia skale reikėtų naudotis ne tik pirmą kartą

vertinant ataksijos simptomus, bet ir stebint jų progresavimą (54). Kita skalė, naudinga papildomų ataksijos simptomų įvertinimui yra INAS (angl. *Inventory of Non-Ataxia Signs*) (2 priedas). Pirmoje šios skalės dalyje galima įvertinti fiziologinius ir patologinius refleksus (pvz., Babinskio) ir motorinius simptomus: spastiškumą, paralyžių, raumenų atrofiją, fascikuliacijas, mioklonusą, rigidiškumą, chorėją ar diskinezijas, distoniją ir tremorą ramybėje. Antroje dalyje vertinami sensoriniai simptomai, pvz., vibracijos jutimas bei okulomotoriniai simptomai, tokie kaip oftalmoparezė, nistagmas ir hiper/hipometriniai sakadiniai akių judesiai (55). Nors šie instrumentai nėra būti SCA diagnostikai, jų naudojimas padėtų nuosekliai stebėti ligos progresavimą ir simptomų progresavimą. Jeigu tiriant pacientą išryškėja periferinės neuropatijos simptomai, tada reikėtų atlikti elektroneuromiografijos tyrimą (53).

Genetinis ištyrimas. SCA diagnostikos auksinis standartas yra genotipo ištyrimas. Klinikinėje praktikoje naudojami genetiniai testai yra: vieno geno testavimas, multigenų paletė ir viso egzomo sekoskaita. Vieno geno testas – tai yra molekulinis genetinis testas, kurio metu yra tiriamas vienas specifinis SCA tipas. Vieno geno testas naudojamas su nukleotidų išsiplėtimo arba sekoskaitos matavimu. Šis diagnostinis testas yra taikomas, kai yra įtariamas specifinis SCA tipas: esant išsiskiriančių ir tam tikrą specifinį SCA tipą parodančių savybių, esant šeiminei anamnezei pvz., kai SCA serga vienas iš paciento tėvų ir įtariama, kad sergantis asmuo paveldėjo SCA, bei kai yra etninė predispozicija (56). Pvz., SCA 3 yra kilusi iš Azorų salų (Portugalijoje), kuriose šios ligos paplitimas yra didžiausias visame pasaulyje (57). Multigenų paletė – tai molekulinis genetinis testas, kuris vienu metu ištiria kelis genus, susijusius su panašiais ar persiklojančiais ligos fenotipais. Multigenų paletė gali būti derinama su sekoskaitos analize, delecijų/duplikacijų analize, specifiniais nukleotidų pasikartojimo indikatoriais. Šis testas yra naudojamas, kai reikia diferencijuoti tarp kelių SCA tipų (56).

Jei atlikus šiuos paminėtus tyrimus nėra randama patologinių genetinių pakitimų, sekantis žingsnis yra viso egzomo analizė. Viso egzomo sekoskaita (angl. *Whole Exome Sequencing, WES*) yra tyrimas, skirtas nustatyti ir išanalizuoti visų baltymus koduojančių genų seką genome. Naudojant šį metodą galima sekvenuoti maždaug 95% genomo. Būtina paminėti, kad egzomo sritys, kuriose yra daug pasikartojančių DNR sekų (įskaitant nukleotidų pasikartojimo išsiplėtimus), yra atsparios šiai analizei (56).

Neurovaizdiniai tyrimai. Spinocerebeliarinės ataksijos atvejais gali nebūti jokių pakitimų neurovaizdiniuose tyrimuose. Esant pokyčiams, neretai galima stebėti smegenėlių žievės, olivopontocerebeliarinę atrofiją ar generalizuotą CNS atrofiją (58). Šie požymiai tiksliausiai nustatomi magnetinio rezonanso tomografija. Tačiau gali būti asmenų, kuriems yra SCA būdingi simptomai, tačiau neurologiniai vaizdai normalūs arba atvirkščiai – atrofija pasireiškia anksčiau nei išryškėja simptomai (59). Smegenėlių žievinės dalies atrofija yra dažniausiai matoma šiuose SCA tipuose: SCA 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15/16, 19/22, 20, 21, 26, 27, 28, 31, 35, 37, 38, 42, 43, 44, 47, 48, SCAN2/SCAR1, SCAN 1, 3, SCAR 2, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, SCAX1 (58). Be smegenėlių žievinės dalies atrofijos, olivopontocerebeliarinė atrofija dar būdinga SCA 1, 2, 3, 7, 23, 29, 34, 36, SCAR 7 (58). SCA 17 yra ypatinga tuo, kad pasižymi generalizuota CNS atrofija. SCAR 4 pasižymi padidinto intensyvumo pamato branduolių ir smegenų baltosios medžiagos švytėjimu T2 režimuose (60). Šv.Velykų bandelės su kryžiumi požymis (angl.*Hot cross bun sign*), būdingas multisisteminei atrofijai, gali būti stebimas SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 34 (59,61,62). SCA 2 pasižymi vienais iš ryškiausiai matomų pokyčių neurovaizdiniuose tyrimuose. Be žievinės smegenėlių dalies ir olivopontocerebeliarinės atrofijos yra matoma tilto ir vidurinių smegenų atrofija (63). Taip pat yra pastebėti požymiai, kurie gali padėti įtarti specifinius SCA tipus. Pirmasis požymis yra dantytojo branduolio (angl.*nucleus dentatus*) kalcifikacijos, padedantis įtarti SCA 20. Antrasis yra pamato branduolių atrofija, kuri suradus galima įtarti SCA 3 ir 17 tipus. Paskutinis požymis yra didelė tilto atrofija, kuris būdingas SCA2 ir SCA7 (61).

KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

Pagrindinę simptomų triadą sergant SCA sudaro eisenos ataksija ir koordinacijos sutrikimai, nistagmas/regėjimo problemos bei dizartrija (1). Priklausomai nuo specifinio SCA tipo, pacientams gali pasireikšti piramidiniai, ekstrapiramidiniai reiškiniai, oftalmoplegija ir kognityviniai sutrikimai (1). Piramidiniai (spastiškumas, raumenų silpnumas, hiperrefleksija, patologiniai refleksai) bei ekstrapiramidiniai reiškiniai (rigidiškumas, distonijos (spazmai ir raumenų susitraukimai), bradikinezija, tremoras) dažniausiai persidengia visuose SCA tipuose. Tarpusavyje diferencijuojant autosominiu dominantiniu būdu paveldimas ataksijas (ADCA), gali būti naudinga A. Harding sukurta klasifikacija pagal SCA fenotipą (64). Į I ADCA tipą įeina smegenelinė ataksija su piramidiniais, ekstrapiramidiniais simptomais ir amiotrofija. I tipo ligos yra SCA1–4, 8, 10, 12/15, 13, 14, 17–22, 25, 27, 28, 31, 32, 34–37,

38, 42–44, 46, 47. Šis sąrašas yra nuolat plečiamas. II ADCA tipas yra aprašomas kaip smegenėlinė ataksija su pigmentine geltonosios dėmės degeneracija ir jį sudaro vienintelis, SCA 7 tipas. Paskutinis, III ADCA tipas, pasižymi izoliuota smegenėline ataksija ir jį sudaro SCA 5, 6, 11, 23, 26, 30, 37, 41 ir 45 tipai (1). Iš dažniausiai pasireiškiančių SCA, be ataksijos, SCA3 pasižymi piramidiniais simptomais, parkinsonizmu, distonija, hipometrinėmis sakadomis, diplopija, skausminga aksonine neuropatija ir depresija (2). Tuo tarpu SCA 2 pasireiškia ataksija, dizartrijsa, tremoru, sumažėjusiais galūnių giliųjų sausgyslių refleksais/arefleksija, veido ir galūnių fascikuliacijomis ir lėtais sakadiniais akių judesiais (65). SCA 6, kuri yra klasifikuojama kaip izoliuota smegenėlinė ataksija, pasižymi ataksija, dizartrijsa, nistagmu, disfagija, propriocepcijos sutrikimais ir distonija. Daugelis pacientų, sergančių SCA 6, patiria galvos svaigimo epizodus prieš pasireiškiant ataksijai (65). SCA 1 pasireiškia ataksija, bulbarine disfunkcija ir akių pažeidimo simptomais (66-68). Akių pažeidimo simptomai ligos pradžioje pasireiškia hipermetrinėmis sakadomis ir nistagmu. Vėliau hipermetriniai sakadiniai judesiai lėtėja, formuojasi žvilgsnio į viršų paralyžius, o nistagmas išnyksta (69). Autosominiu recesyviniu būdu paveldimos ataksijos išsiskiria ankstyvu pasireiškimu (pacientams būnant jaunesniems nei 20m.) bei dažniais intelekto sutrikimais (70). Iš šių ligų labiausiai išsiskiria SCAR3, kuriai be ataksijos yra būdinga sraigės ir optinio nervo degeneracija, pasireiškianti kurtumu ir aklumu (71). Ryškia kliniką turi SCAR5, kitaip Galloway- Molat sindromas, kuris pasireiškia mikrocefalija, dėl jos sutrikusiu psichomotoriniu vystymusi bei nefroziniu sindromu (72).

GYDYMAS

Šiuo metu dar nėra atrasta vaisto, išgydančio spinocerebelinę ataksiją. Tačiau yra atliekami klinikiniai tyrimai jiems atrasti. Remiantis National Ataxia Foundation (<https://www.ataxia.org>), daugiausiai klinikiniuose tyrimuose pažengęs vaistas SCA gydymui yra tririluzolis. Tai yra provaistas, medikamento riluzolo derivatas, kuris mažina glutamato kiekį sinapsėje ir aktyvina jo absorbciją taip slopindamas glutamaterginę neurotransmisiją (73). Šis vaistas jau perėjo III klinikinių tyrimų stadiją gydant SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8 ir 10. Tačiau 2024m. duomenimis, šis vaistas nebuvo priimtas nagrinėti FDA (angl. *Federal Drug Administration*), taigi kol kas jo perspektyva SCA gydyme yra maža. Didelę reikšmę SCA 3 gydymui turi trehalozė, kuri yra II klinikinių tyrimų stadijos viduryje. Tai yra natūralus disacharidas, kuris veikia aktyvindamas autofagiją ir taip mažindamas agregatus (74). 2019m. atliktas tyrimas parodė, kad net 61,5% pacientų, sergančių SCA, nurodė, jog po per os

vartojamos trehalozės gydymo kurso jų simptomai pagerėjo (75). I klinikinėje tyrimų stadijoje SCA 1 ir 3 gydyme yra VO-659, kitaip antisensiniai nukleotidai. Tai yra mažos vienos grandinės DNR sekos, kurios inhibuoja mutavusius mRNR ir taip stabdo iš CAG išsiplėtimo susidarantį toksinius baltymus (76). Ikiklinikinių tyrimų duomenys parodė, kad VO-659 reikšmingai sumažina mutavusių ATXN1 ir ATXN3 baltymų kiekį in vivo ir in vitro pelių ir pacientų ląstelių modeliuose (77). Yra atlikta tyrimų specifiniams SCA tipams, pvz. SCA 27B. Šiame tyrime dalyvavo 7 pacientai. Jiems buvo paskirtas gydymas 4-aminopiridiniais (4-AP). Net 6 iš visų dalyvavusių pacientų (86%) buvo pastebėta, kad sušvelnėjo ataksija, vertigo (galvos svaigimas), regėjimo sutrikimai ir dizartrija (78).

Kadangi dar nėra atrasta vaisto, išgydančio SCA, šioms ligoms kol kas svarbiausias yra simptominis gydymas. Pacientus dažnai vargina spastiškumas ir raumenų spazmai, kurie yra staigūs, nevalingi ir dažnai skausmingi raumenų susitraukimai (79). Raumenų spastiškumui ir spazmams gydyti yra rekomenduojama skirti baklofeną, tizanidiną arba gabapentiną (80). Jeigu yra pavienių raumenų spastiškumas, tada galima skirti lokalias botulino toksino injekcijas (81). Susidariusioms kontraktūroms rekomenduojamas tik chirurginis gydymas. Kitas simptomas, pasireiškiantis didžiąjai daugumai pacientų, sergančių SCA, yra tremoras. Jį galima kontroliuoti skiriant propranololį, primidoną ar šių vaistų derinį (82). Neretai sergančius SCA vargina distonijos, pasireiškiančios nevalingais judesiais bei nenormalia kūno padėtimi. Distonijų gydymui yra rekomenduojamos botulino toksino injekcijos (83). Dažnai SCA sergantys pacientai, ligai progresuojant, pradeda skųstis šlapimo nelaikymo simptomais. Šis nusiskundimas turėtų būti gydomas antimuskarininiais vaistais, tokiais kaip tolterodino tartratu ar oksibutinino chloridu (84). Vyrų erektilinei disfunkcijai gydyti yra rekomenduojami fosfodiesterazės-5-inhibitoriai, pvz., sildenafilis (85). Esant depresijos simptomams, rekomenduojama psichiatro priežiūra ir gydymas antidepresantais. Be to, gali būti naudinga ir psichologinė pagalba.

Gydant SCA turėtų dalyvauti multidisciplininė komanda, kurią sudaro gydytojai neurologai, genetikai, ortopedai-traumatologai, psichiatrai bei kiti sveikatos priežiūros specialistai, tokie kaip kineziterapeutas, logopedas, ergoterapeutas, psichologas, slaugytojas, socialinis darbuotojas ir šeimos konsultavimo specialistas. Kineziterapija, orientuota į raumenų spastiškumo ar hipotonijos priežiūrą, pusiausvyros ir koordinacijos išlaikymo pratimus, ėjimą, gali pagerinti motorinę funkciją ir sumažinti griuvimų riziką. Be to, adaptuoti ir efektyviau judėti padėtų ir pagalbinių prietaisai, tokie kaip lazda, vaikštyinė ar neįgaliojo

vėžimėlis. Dizartrijos, disfagijos, sialorėjos simptomams palengvinti būtų naudinga logoterapeuto priežiūra. O kasdieninį apsitarnavimą gerintų ergoterapijos užsiėmimai. Sergant sunkiomis, neišgydomis ligomis, neturėtų būti pamirštos psichologijos, psichoterapijos konsultacijos ir galiausiai, paliatyvi priežiūra.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

- 1) Spinocerebelinių ataksijų nomenklatūra nuolat keičiasi. Kai kurios ligos, anksčiau laikytos atskiriomis ligomis dabar yra priskirtos vienam tipui. Taip pat yra tokių spinocerebelinių ataksijų variantų, kurie anksčiau buvo laikyti vienu tipu, tačiau dabar yra išskiriami į atskirus. Duomenų apie ligų nomenklatūrą verta ieškoti Orphanet (<https://www.orpha.net>) ir OMIM (<https://www.omim.org>) svetainėse.
- 2) Šios ligos yra nulemtos genetinių mutacijų, įvykusių skirtinguose genuose. Dažniausiai pasireiškiančios spinocerebelinės ataksijos yra sukeltos nukleotidų pasikartojimų išsiplėtimo egzone, rečiau – introne. Kitiems, likusiems spinocerebelinės ataksijos tipams, yra būdingos delecijos, missense ir kitokios mutacijos.
- 3) Spinocerebelinės ataksijos yra retos ligos, kurių pasireiškimo dažnis visame pasaulyje yra nuo 1 iki 5 sergančių 100 000 gyventojų.
- 4) Šios ligos yra sukeltos skirtingų patogenetinių mechanizmų, iš kurių labiausiai išnagrinėti yra toksinių baltymų susidarymas ir kaupimasis, transkripcijos disreguliacija, autofagijos disfunkcija, kanalopatijos, mitochondrinė disfunkcija, toksinės RNR funkcijos gavimas ir sutrikęs DNR pažeidimo atsakas.
- 5) Spinocerebelinė ataksija yra diagnozuojama remiantis anamneze, neurologiniu ištyrimu, neurovaizdiniais tyrimais ir genetiniu ištyrimu, kuris yra auksinis diagnostikos standartas. Reikia turėti omenyje, kad neurovaizdiniuose tyrimuose gali nebūti jokių matomų pakitimų, būdingų spinocerebelinėms ataksijoms, todėl neradus pokyčių, nereikėtų atmesti spinocerebelinės ataksijos diagnozės.
- 6) Šioms ligoms yra būdingas įvairus klinikinis pasireiškimas, tačiau dažniausiai visiems pacientams yra nustatoma smegenėlinė ataksija, nistagmas/regėjimo problemos ir dizartrija. Simptomų sunkumui ir progresavimui siūlau naudoti SARA ir INAS skales.
- 7) Vaistai, perspektyvūs spinocerebelinės ataksijos gydyme yra trehalozė ir antisensiniai nukleotidai. Kadangi dar nėra patvirtinto vaisto spinocerebelinės ataksijos gydymui, šiuo metu svarbesnis yra simptominis gydymas. Jau įtariant spinocerebelinę ataksiją

rekomenduojama pradėti gydymą, įtraukiant kineziterapijos, logopedijos, ergoterapijos ir psichologijos specialistus.

Literatūros sąrašas:

1. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*. 2019;266(2):533-544. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>
2. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):885–894. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70183-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70183-6)
3. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias—from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(10):613–626. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.92>
4. Dominant Spinocerebellar Ataxias (SCA). University of Minnesota, Ataxia center. <https://www.ataxiacenter.umn.edu/aboutataxia/hereditary/sca/home.html#:~:text=SCA1%20was%20the%20first%20genetic,families%20from%20Minnesota%20and%20Texas>.
5. Rexach J., Lee H., Martinez-Agosto J.A., Németh A.H., Fogel B.L. Clinical application of next-generation sequencing to the practice of neurology. *Lancet Neurol*. 2019;18:492–503. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30033-X)
6. Danese E, Lippi G. Rare diseases: the paradox of an emerging challenge. *Ann Transl Med*. 2018;6(17):329. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.04>
7. Ruano, L., Melo, C., Silva, M. C., & Coutinho, P. (2014). The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3), 174–183. <https://doi.org/10.1159/000358801>
8. Coutinho P, et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):746–55. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1707>
9. Erichsen AK, et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain*. 2009;132(Pt 6):1577–88. <https://doi.org/10.1093/brain/awp056>
10. Tsuji S, et al. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum*. 2008;7(2):189–97. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0028-x>

11. Klivényi P, Horváth Z, Vécsei L. A spinocerebellaris ataxiák klinikuma és diagnosztikája [Clinical features and diagnosis of spinocerebellar ataxia]. *Ideggyogy Sz.* 2004 Jan 20;57(1-2):11-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15042864/>
12. Pilotto F., Saxena S. Epidemiology of Inherited Cerebellar Ataxias and Challenges in Clinical Research. *Clin. Transl. Neurosci.* 2018;2(2):1-12. <https://doi.org/10.1177/2514183X18785258>
13. Maciel P, Gaspar C, DeStefano AL, Silveira I, Coutinho P, Radvany J, Dawson DM, Sudarsky L, Guimaraes J, Loureiro JE, and et al. Correlation between CAG repeat length and clinical features in Machado-Joseph disease. *Am J Hum Genet.* 1995;57(1): 54–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7611296/>
14. Menon, R. P., Nethisinghe, S., Faggiano, S., Vannocci, T., Rezaei, H., Pemble, S., Sweeney, M. G., Wood, N. W., Davis, M. B., Pastore, A., & Giunti, P. (2013). The role of interruptions in polyQ in the pathology of SCA1. *PLoS genetics.* 2013;9(7): e1003648. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003648>
15. Klockgether T, Mariotti C, and Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0074-3>
16. Kurosaki T, Ashizawa T. The genetic and molecular features of the intronic pentanucleotide repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Front Genet.* 2022;13:936869. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.936869>
17. Trang H, Stanley SY, Thorner P, et al. Massive CAG Repeat Expansion and Somatic Instability in Maternally Transmitted Infantile Spinocerebellar Ataxia Type 7. *JAMA Neurol.* 2015;72(2):219–223. <https://doi.org/doi:10.1001/jamaneurol.2014.1902>
18. Bahl, S., Viridi, K., Mittal, U., Sachdeva, M. P., Kalla, A. K., Holmes, S. E., O'Hearn, E., Margolis, R. L., Jain, S., Srivastava, A. K., Mukerji, M. Evidence of a common founder for SCA12 in the Indian population. *Annals of Human Genetics.* 2005;69(5):528-534. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2005.00173.x>
19. Chen, D. H., Brkanac, Z., Verlinde, C. L., Tan, X. J., Bylenok, L., Nochlin, D., Matsushita, M., Lipe, H., Wolff, J., Fernandez, M., Cimino, P. J., Bird, T. D., & Raskind, W. H. (2003). Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *American journal of human genetics*, 72(4), 839–849. <https://doi.org/10.1086/373883>

20. Ikeda Y, Dick KA, Weatherspoon MR, et al. Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. *Nat Genet.* 2006;38(2):184-190.
<https://doi.org/10.1038/ng1728>
21. Gardner RJ. "SCA16" is really SCA15. *J Med Genet.* 2008;45(3):192.
<https://doi.org/10.1136/jmg.2007.056341>
22. [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;39:1434–1436.
<https://doi.org/10.1038/ng.2007.43>.](#)
23. Waters MF, Pulst SM. Sca13. *Cerebellum.* 2008;7(2):165–9.
<https://doi.org/10.1007/s12311-008-0039-7>.
24. Orr H. T.; Zoghbi H. Y. Trinucleotide repeat disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2008;30: 575–621; 2007.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113042>
25. Zoghbi H. Y.; Orr H. T. Polyglutamine diseases: Protein cleavage and aggregation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999;(5):566–570;
[https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)00013-6](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)00013-6)
26. Burnett, B., Li, F., and Pittman, R. N. The polyglutamine neuro- degenerative protein ataxin-3 binds polyubiquitylated proteins and has ubiquitin protease activity. *Hum. Mol. Genet.* 2003;12(23):3195–3205; <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg344>
27. Matilla-Duenas A, Sanchez I, Corral-Juan M, Davalos A, Alvarez R, Latorre P. Cellular and molecular pathways triggering neurodegeneration in the spinocerebellar ataxias. *Cerebellum.* 2010;9(2):148–166. <https://doi.org/10.1007/s12311-009-0144-2>
28. Goold R., Hubank M., Hunt A., Holton J., Menon R. P., Revesz T., et al. Down-regulation of the dopamine receptor D2 in mice lacking ataxin 1. *Human Molecular Genetics.* 2007;16(17): 2122–2134. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm162>
29. Yang S, Li XJ, Li S. Molecular mechanisms underlying Spinocerebellar Ataxia 17 (SCA17) pathogenesis. *Rare Dis.* 2016;4(1):e1223580.
<https://doi.org/10.1080/21675511.2016.1223580>
30. Gennarino VA, Palmer EE, McDonell LM, Wang L, Adamski CJ, Koire A, et al. A Mild PUM1 mutation is associated with adult-onset ataxia, whereas haploinsufficiency causes developmental delay and seizures. *Cell.* 2018;172(5):924–936. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.006>

31. Lee, S., Kopp, F., Chang, T.-C., Sataluri, A., Chen, B., Sivakumar, S., Yu, H., Xie, Y., Mendell, J. T. Noncoding RNA NORAD regulates genomic stability by sequestering PUMILIO proteins. *Cell*. 2016;164(1-2): 69-80.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.017>
32. Ashkenazi A, Bento CF, Ricketts T, Vicinanza M, Siddiqi F, Pavel M et al Polyglutamine tracts regulate beclin 1-dependent autophagy. *Nature*. 2017;545(7652):108–111. <https://doi.org/10.1038/nature22078>
33. Nascimento-Ferreira I., Santos-Ferreira T., Sousa-Ferreira L., Auregan G., Onofre I., Alves S., Dufour N., Colomer Gould V.F., Koeppen A., Déglon N., et al. Overexpression of the autophagic beclin-1 protein clears mutant ataxin-3 and alleviates Machado-Joseph disease. *Brain*. 2011;134(5):1400–1415.
<https://doi.org/10.1093/brain/awr047>
34. Kass RS. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J Clin Invest*. 2005;115(8):1986–1989.
<https://doi.org/10.1172/JCI26011>
35. Catterall W. A. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 2000;16, 521–555. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.521>
36. Bertini E., Zanni G., Boltshauser E. Nonprogressive congenital ataxias. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;155, 91-103 <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00006-8>
37. Huang L, Chardon JW, Carter MT, Friend KL, Dudding TE, Schwartzenuber J, Zou R, Schofield PW, Douglas S, Bulman DE, et al. Missense mutations in *ITPR1* cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:67. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-67>
38. Koppen M, Metodiev MD, Casari G, Rugarli EI, Langer T. Variable and tissue-specific subunit composition of mitochondrial m-AAA protease complexes linked to hereditary spastic paraplegia. *Mol Cell Biol*. 2007;27(2):758-767.
<https://doi.org/10.1128/MCB.01470-06>
39. McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr Biol*. 2006;16(14):R551–R560.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.054>
40. Tulli S, Del Bondio A, Baderna V, et al.. Pathogenic variants in the AFG3L2 proteolytic domain cause SCA28 through haploinsufficiency and proteostatic stress-

- driven OMA1 activation. *J Med Genet.* 2019;56(8):499–511.
<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105766>
41. Durcan T.M., Kontogiannea M., Thorarinsdottir T., Fallon L., Williams A., Djarmati A., Fantaneanu T., Paulson H.L., Fon E.A. The Machado–Joseph disease-associated mutant form of ataxin-3 regulates parkin ubiquitination and stability. *Hum. Mol. Genet.* 2010;20(1):141–154. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq452>
 42. Youle R.J., Narendra D.P. Mechanisms of mitophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011;12:9–14. <https://doi.org/10.1038/nrm3028>
 43. Daughters RS, Tuttle DL, Gao W, Ikeda Y, Moseley ML, Ebner TJ, Swanson MS, Ranum LP. RNA gain-of-function in spinocerebellar ataxia type 8. *PLoS Genet.* 2009;5(8):e1000600. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000600>
 44. Duan, Ranhui & Xia, Qiuping & Garber, Kathryn & Jin, Peng. Towards Understanding RNA-Mediated Neurological Disorders. *Journal of Genetics and Genomics.* 2014;41:473-484. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2014.08.003>
 45. Marechal A, and Zou L. 2013. DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(9):a012716.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012716>
 46. Mailand N, Bekker-Jensen S, Faustrup H, Melander F, Bartek J, Lukas C, and Lukas J. RNF8 ubiquitylates histones at DNA double-strand breaks and promotes assembly of repair proteins. *Cell.* 2007;131(5):887–900.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.040>
 47. Liu H, Li X, Ning G, Zhu S, Ma X, Liu X, Liu C, Huang M, Schmitt I, Wullner U, Niu Y, Guo C, Wang Q, and Tang TS. The Machado-Joseph Disease Deubiquitinase Ataxin-3 Regulates the Stability and Apoptotic Function of p53. *PLoS Biol.* 2016;14(11):e2000733. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000733>
 48. Pfeiffer A, Luijsterburg MS, Acs K, Wiegant WW, Helfricht A, Herzog LK, Minoia M, Bottcher C, Salomons FA, van Attikum H, and Dantuma NP. Ataxin-3 consolidates the MDC1-dependent DNA double-strand break response by counteracting the SUMO-targeted ubiquitin ligase RNF4. *EMBO J.* 2017;36:1066–1083. <https://doi.org/10.15252/embj.201695151>
 49. Fridman JS, and Lowe SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene.* 2003;22(56):9030-9040. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207116>
 50. Chatterjee A, Saha S, Chakraborty A, Silva-Fernandes A, Mandal SM, Neves-Carvalho A, et al. The Role of the Mammalian DNA End-processing Enzyme

Polynucleotide Kinase 3'-Phosphatase in Spinocerebellar Ataxia Type 3 Pathogenesis. Pearson CE, editor. *PLOS Genetics*. 2015 Jan 29;11(1):e1004749. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004749>

51. McLoughlin HS, Moore LR, Paulson HL. Pathogenesis of SCA3 and implications for other polyglutamine diseases. *Neurobiol Dis*. 2020;134:104635. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104635>
52. Soong BW, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:143-174. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00010-X>
53. Bhandari J, Thada PK, Samanta D. Spinocerebellar Ataxia [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557816/>
54. Schmitz-Hubsch T., du Montcel S.T., Baliko L., et al: Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006; 66(11): 1717-1720. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92>
55. Jacobi H, Rakowicz M, Rola R, Fancellu R, Mariotti C, Charles P, Dürr A, Küper M, Timmann D, Linnemann C, Schöls L, Kaut O, Schaub C, Filla A, Baliko L, Melegh B, Kang JS, Giunti P, van de Warrenburg BP, Fimmers R, Klockgether T. Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): Validation of a New Clinical Assessment Instrument. *Cerebellum*. 2013;12(3):418-28. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0421-3>
56. Wallace SE, Bird TD. Molecular genetic testing for hereditary ataxia: What every neurologist should know. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(1):27-32. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000421>
57. Araujo M, Raposo M, Kazachokva N, Vasconcelos J, Kay T. et al. Trends in the epidemiology of spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease in the Azores Islands, Portugal. *JSM Brain Sci*. 2016;1(1):1001. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/public/assets/articles/brainscience-1-1001.pdf>
58. Mascalchi M. MRI CNS Atrophy Pattern and the Etiologies of Progressive Ataxias. *Tomography*. 2022;8(1):423-437. <https://doi.org/10.3390/tomography8010035>
59. Deistung A, Stefanescu MR, Ernst TM, et al.. Structural and functional magnetic resonance imaging of the cerebellum: considerations for assessing cerebellar ataxias. *Cerebellum* 2016;15(1):21–25. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0738-9>
60. Gauthier J, Meijer A, Lessel D, Mencacci NE, Krainc D, Hempel M, et al. Recessive mutations in VPS13D cause childhood onset movement disorders. *Annals of Neurology*. 2018;83(6):1089–1095. <https://doi.org/10.1002/ana.25204>

61. Döhlinger S, Hauser T, Borkert J, Luft AR, Schulz JB. Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2008;7(2):204–214.
<https://doi.org/10.1007/s12311-008-0025-0>
62. Minati L, Grisoli M, Bruzzone MG. MR spectroscopy, functional MRI, and diffusion-tensor imaging in the aging brain: a conceptual review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20:3–21. <https://doi.org/10.1177/0891988706297089>
63. Giuffrida S, Saponara R, Restivo DA, et al. Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J Neurol* 1999;246(5):383–388.
<https://doi.org/10.1007/s004150050368>
64. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the ‘the Drew family of Walworth’ *Brain*. 1982;105(Pt 1):1–28.
<https://doi.org/10.1093/brain/105.1.1>
65. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):291-304. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00737-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00737-9)
66. Jacobi H, Schaprian T, Beyersmann J, Tezenas du Montcel S, Schmid M, Klockgether T, et al. Evolution of disability in spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, and 6. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2022;9(3):286–295.
<https://doi.org/10.1002/acn3.51515>
67. Chen Ya Yang, Ruo Yah Lai, Amokrane N, Chi Ying Lin, Figueroa KP, Pulst SM, et al. Dysphagia in spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3 and 6. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;415:116878-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116878>
68. Stephen CD, Schmahmann JD. Eye movement abnormalities are ubiquitous in the spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2019;18(6):1130–1136.
<https://doi.org/10.1007/s12311-019-01044-2>
69. Donato SD, Mariotti C, Taroni F. Spinocerebellar ataxia type 1. *Handbook of Clinical Neurology*. 2012;103:399–421. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00025-5>
70. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:47. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-47>
71. Ludo van Bogaert, Martin L. Optic and cochleo-vestibular degenerations in the hereditary ataxias. *Brain* 1974;97(1):15-40. <https://doi.org/10.1093/brain/97.1.15>

72. Vodopiutz J, Seidl R, Prayer D, M. Imran Khan, Mayr JA, Berthold Streubel, et al. WDR73 mutations cause infantile neurodegeneration and variable glomerular kidney disease. *Human Mutation*. 2015;36(11):1021-1028.
<https://doi.org/10.1002/humu.22828>
73. PubChem. Troriluzole [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. [cited 2024 April 1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Troriluzole>
74. Aguib Y, Heiseke A, Gilch S, Riemer C, Baier M, Schatzl HM, Ertmer A. Autophagy induction by trehalose counteracts cellular prion infection. *Autophagy*. 2009;5(3): 361–369. <https://doi.org/10.4161/auto.5.3.7662>
75. Noorasyikin MA, Azizan EA, Teh PC, T Farah Waheeda, M D Siti Hajar, Long KC, et al. Oral trehalose maybe helpful for patients with spinocerebellar ataxia 3 and should be better evaluated. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020;70:42-44.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.007>
76. Scoles DR, Minikel EV, Pulst SM. Antisense oligonucleotides: A primer. *Neurology Genetics*. 2019;5(2):e323. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000323>
77. Kourkouta E, Weij R, González-Barriga A, Mulder M, Verheul R, Bosgra S, et al. Suppression of Mutant Protein Expression in SCA3 and SCA1 Mice Using a CAG Repeat-Targeting Antisense Oligonucleotide. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2019;17:601-614. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.07.004>
78. 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. <https://doi.org/10.1093/brain/awad157>
79. Stevenson, V. L. Rehabilitation in practice: Spasticity management. *Clinical Rehabilitation*. 2010;24 (4), 293–304. <https://doi.org/10.1177/0269215509353254>
80. Abbruzzese, G. The medical management of spasticity. *European Journal of Neurology*. 2002; 9(1): 30-34. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1030.x>
81. Olver, J. et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement. *European Journal of Neurology*. 2010;17(2):57–73. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03128.x>
82. Seeberger, L. C. Cerebellar Tremor - Definition and Treatment. CNI Online Rev. 2005. Available from:
<https://www.yumpu.com/en/document/read/6835398/cerebellar-tremor-definition-and-treatment>

83. Bart, Giunti P, Schneider SA, Quinn NP, Wood NW, Bhatia KP. The syndrome of (predominantly cervical) dystonia and cerebellar ataxia: new cases indicate a distinct but heterogeneous entity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2006; 78(7):774–775. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.105841>
84. Fowler, C. J. et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2009;80(5):470–477. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159178>
85. Ventimiglia E, Capogrosso P, Montorsi F, Salonia A. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(2):141–152. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1131818>

1 priedas, 2 lentelė. SARA skalė (54)

| TIRIAMAS OBJEKTAS | TIRIAMOJO UŽDUOTYS | ĮVERTINIMAS BALAIS |
|--------------------------------------|--|--------------------|
| Eisena | Tiriamasis prašomas eiti kelis žingsnius palei sieną, tada apsisukti 180 laipsnių kampu ir eiti nuo kulnų iki kojų pirštu (tandeminis ėjimas). | Nuo 0 iki 8* |
| Stovėseną | Tiriamasis prašomas stovėti: 1. Natūraliai 2. Suglaudus pėdas (didieji kojų pirštai turi liesti vienas kitą) 3. Pėdas pastačius vieną priešais kitą (vienos kojos pirštai turi liestis prie kitos kojos kulno) | Nuo 0 iki 6 |
| Sėdėseną | Tiriamasis prašomas atsisėsti ant lovos, vykdant šias sąlygas: kojos turi neliesti grindų, akys atmerktos, rankos ištiestos į priekį. | Nuo 0 iki 5 |
| Kalbėseną | Šis objektas tiriamas paprastai kalbant su pacientu. | Nuo 0 iki 7 |
| Piršto testas | Tiriamasis turi atsisėsti priešais egzaminuotoją. Tada gydytojas turi atlikti 5 greitus rodomuosius judesius frontalinėje plokštumoje greičiu: 1 judesys per 2 sek. Tiriamasis turi sekti šiuos judesius rodomuoju pirštu. | Nuo 0 iki 4 |
| Nosies – piršto testas | Tiriamasis turi atsisėsti priešais egzaminuotoją. Testas atliekamas tiriamajam rodomuoju pirštu paliečiant nosį ir tada liečiant egzaminuotojo pirštą. | Nuo 0 iki 4 |
| Greiti alternuojantys rankų judesiai | Tiriamasis turi atsisėsti ant lovos. Tada jis turi pasidėti rankas ant kelių ir atlikti 10 apsukimų: delnas – plaštakos paviršius. | Nuo 0 iki 4 |
| Kelio – kulno testas | Tiriamasis turi atsigulti ant lovos. Tada pakelti vieną koją ir jos kulną priglauti prie kelio. Tada kulnu slinkti iki kulkšnies ir koją paguldyti į pradinę poziciją. Testą pakartoti 3 kartus. | Nuo 0 iki 4 |

Paaiškinimai: *0 reiškia, kad tiriamasis testą atlieka be klaidų

2 priedas, 3 lentelė. INAS skalė (55)

| PIRMA DALIS | | | | | |
|------------------------------|-------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| Tiriamieji objektai | ĮVERTINIMAS | | | | |
| REFLEKSAI | | | | | |
| Bicepso | Normalus | Hiperrefleksija | Arefleksija | Neišmatuojamas | |
| Kelio girnelės | Normalus | Hiperrefleksija | Arefleksija | Neišmatuojamas | |
| Achilo saugyslės | Normalus | Hiperrefleksija | Arefleksija | Neišmatuojamas | |
| Tiesiamasis pėdų (Babinskio) | Nėra | Vienoje pusėje | Abiejose pusėse | Neišmatuojamas | |
| MOTORINIAI SIMPTOMAI | | | | | |
| SPASTIŠKUMAS | | | | | |
| Eisenos | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG* | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG** | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| PAREZĖS | | | | | |
| Veido/liežuvio | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG proksimalinės | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG distalinės | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG proksimalinės | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG distalinės | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| RAUMENŲ ATROFIJA | | | | | |
| Veido/liežuvio | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG proksimalinės | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG distalinės | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG proksimalinės | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG distalinės | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| FASCIKULIACIJOS | | | | | |
| Veido/liežuvio | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| MIOKLONUSAS | | | | | |
| Veido/liežuvio | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| Juosmens | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG | Nėra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |

| RIGIDIŠKUMAS | | | | | |
|---|------|-------|--------------|---------------|----------------|
| Ašinis | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| CHORĒJOS/DISKINEZIJOS | | | | | |
| Veido/liežuvio | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| Kaklo | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| Juosmens | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| DISTONIJS | | | | | |
| Veido/liežuvio | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| Kaklo | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| Juosmens | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| VG | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| AG | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| Ramybės tremoras | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| SENSORINIAI SIMPTOMAI | | | | | |
| SUTRIKĖS VIBRACINIS JUTIMAS | | | | | |
| Dešinės pėdos | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| Kairės pėdos | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus | Neišmatuojamas |
| OFTALMOLOGINIAI RADINIAI | | | | | |
| Nesklandus žvilgsnio sekimas | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Trūkčiojantis nistagmas žvilgsnio fiksacijos metu | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Nistagmas kryptimi į apačią žvilgsnio fiksacijos metu | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Horizontalus nistagmas | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Vertikalus nistagmas | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Hirozontalaus žvilgsnio parėzė | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Vertikalaus žvilgsnio parėzė | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Lėti sakadiniai judesiai | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Hipometrinės sakados | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Hipometrinės sakados | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| Sutrikusi rega | Nēra | Yra | | | Neišmatuojamas |
| ANTRA DALIS | | | | | |
| Dvejimimasis akyse | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus/nuolat | Neišmatuojamas |
| Disfagija | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus/nuolat | Neišmatuojamas |
| Šlapinimosi sutrikimai | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus/nuolat | Neišmatuojamas |
| Kognityviniai sutrikimai | Nēra | Mažas | Vidutiniškas | Sunkus/nuolat | Neišmatuojamas |
| Kiti, papildomi simptomai | | | | | |

Sutrumpinimai: VG* – viršutinės galūnės, AG** – apatinės galūnės.