

BÖLÜM 103

HEREDİTER ATAKSİLERE GENETİK YAKLAŞIM

Çiğdem YÜCE KAHRAMAN¹

GİRİŞ

Hereditör ataksiler, serebellum atrofisinin sıklıkla eşlik ettiği, yavaş ilerleyen, yürüme bozukluğu, konuşma, el ve göz hareketlerinde zayıf koordinasyonla giden bir grup genetik bozukluktur.¹ Hereditör ataksilerde, aile hikayesi, fizik muayene, nörogörüntüleme ve moleküler genetik testleri tanı için önemlidir. Klinik bulgular, serebellar sistem, omurilik lezyonları ve periferik duyu kaybı ile ilişkilidir. Hereditör ataksileri, alkolizm, vitamin eksiklikleri, multipl skleroz, primer-metastatik tümör ve paraneoplastik sendrom gibi ataksi oluşturan ve spesifik tedavileri olan diğer kazanılmış durumlardan ayırmak önemlidir.^{1,2} Hereditör ataksiler, otozomal dominant(OD), otozomal resesif(OR), X'e bağlı ve mitokondriyal kalıtım yoluyla aktarılabilir ve bu kalıtım şekillerine göre sınıflandırılabilir.

2020 yılında Türkiye'de yapılan, hereditör ataksili 1296 proband ve 324 ailenin verilerinden oluşan çalışmaya göre Friedrich ataksisi (FRDA) %41,9 oranıyla en sık görülen hereditör ataksidir. SCA 1 ve 2 en sık görülen OD ataksiler olarak belirlenmiştir.³

OTOZOMAL DOMİNANT SEREBELLAR ATAKSİLER

Prevalans, ortalama 2.7:100.000 olarak bildirilmektedir.⁴ SCA(spinoserebellar ataksi) kavramı OD kalıtlı serebellar ataksiler için kullanılmaktadır. OD serebellar ataksiler ve klinik-genetik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Dünya çapında SCA 3 (Machado-Joseph hastalığı) en sık görülen tiptir, sırasıyla SCA 1, 2, 6, 7 sık görülen tiplerdir.⁵ Numaralandırma, hastalıkların tanımlandığı kronolojik sıraya göre yapılmıştır. Epizodik ataksiler, ve atipik serebellar ataksiler (DRLPA;dentatorubral-pallidoluysian atrofi ve GSS; Gerstmann-Straussman-Scheinker hastalığı) de OD kalıtlıdır.⁵ OD serebellar ataksilerin moleküler genetik temelinde, trinükleotid tekrar dizileri, nokta mutasyonları, delesyon ve duplikasyonlar bulunmaktadır.¹ SCA'ların çoğunluğunda,(SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17, ve DRPLA)¹ farklı genlerde trinükleotid tekrarları bulunmaktadır ve bu tekrar dizileri klinik tablonun sorumlusudur. CAG-tekrar dizileri SCA'larının patomekanizmaları poliglutaminidir ve ilişkili tekrarlar nöronlar üzerinde toksik etkiler gösterir veya ilgili proteinlerin normal

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD., cigdem.kahraman@atauni.edu.tr

moleküler genetik testleri tanı için önemlidir. Ayırıcı tanı da yapılmış olmalıdır. Herediter ataksilerin en sık görülen formu FRDA, en sık görülen OD ataksiler (SCA 1,2,3,6,7) ve X'e bağlı ataksilerin en sık formu FXTAS tekrar dizisi ekspansiyonlarından kaynaklanmaktadır.²⁶ Dolayısıyla, herediter ataksilerde, öncelikle tekrar dizisi ekspansiyonları analiz edilmelidir. Bu adımdan sonra ancak multigenik paneller ve WES analizi düşünülmelidir.²⁶ Tek bir gen üzerinde yoğunlaşmışsa öncelikle o gen tekrar dizisi veya dizi analizi açısından taranmalıdır. Böyle bir hedef bulunamadıysa kalıtım kalıbı ve sıklık sırası gözetilerek ve tekrar dizilerini saptayabilecek şekilde zenginleştirilmiş multigenik NGS panelleri hem maliyet hem zaman açısından avantajlı olacaktır. Herhangi bir sonuca ulaşamadıysa bu durumda tüm ekzom dizilimi (WES) önerilmektedir. Elde edilen sonuçlar mutlaka genetik danışmanlık eşliğinde hastaya anlatılmalı, risk altındaki aile bireyleri ve sonraki jenerasyonlar için, belirlenmiş mutasyona yönelik genetik testler planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Jayadev, S., and Bird, T.D. (2013). Hereditary ataxias: overview. *Genet Med* 15, 673-683.
- Shakkottai, V.G., and Fogel, B.L. (2013). Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin* 31, 987-1007.
- Vural, A., Simsir, G., Tekgul, S., Kocoglu, C., Akcimen, F., Kartal, E., Sen, N.E., Lahut, S., Omur, O., Saner, N., et al. (2021). The Complex Genetic Landscape of Hereditary Ataxias in Turkey and Implications in Clinical Practice. *Mov Disord* 36, 1676-1688.
- Ruano, L., Melo, C., Silva, M.C., and Coutinho, P. (2014). The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 42, 174-183.
- Bird, T.D. (revised in 2019). Hereditary Ataxia Overview. In *GeneReviews*® [Internet], M.P. Adam, Ardinger, H.H., Pagon, R.A., et al., ed. (University of Washington, Seattle).
- Kuo, S.H. (2019). Ataxia. *Continuum (Minneapolis)* 25, 1036-1054.
- Coarelli, G., Brice, A., and Durr, A. (2018). Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *1000Res* 7.
- Sullivan, R., Yau, W.Y., O'Connor, E., and Houlden, H. (2019). Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol* 266, 533-544.
- Jen, J.C., Graves, T.D., Hess, E.J., Hanna, M.G., Griggs, R.C., Baloh, R.W., and investigators, C. (2007). Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 130, 2484-2493.
- Jen, J.C., and Wan, J. (2018). Episodic ataxias. *Handb Clin Neurol* 155, 205-215.
- Fogel, B.L. (2018). Autosomal-recessive cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol* 147, 187-209.
- Parkinson, M.H., Boesch, S., Nachbauer, W., Mariotti, C., and Giunti, P. (2013). Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem* 126 Suppl 1, 103-117.
- Collins, A. (2013). Clinical neurogenetics: friedreich ataxia. *Neurol Clin* 31, 1095-1120.
- Marmolino, D. (2011). Friedreich's ataxia: past, present and future. *Brain Res Rev* 67, 311-330.
- Fogel, B.L., Satya-Murti, S., and Cohen, B.H. (2016). Clinical exome sequencing in neurologic disease. *Neurol Clin Pract* 6, 164-176.
- Zanni, G., and Bertini, E. (2018). X-linked ataxias. *Handb Clin Neurol* 155, 175-189.
- Sanlaville, D., Schluth-Bolard, C., and Turleau, C. (2009). Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J Rare Dis* 4, 4.
- Vernon, H.J., and Bindoff, L.A. (2018). Mitochondrial ataxias. *Handb Clin Neurol* 155, 129-141.
- Gorman, G.S., Chinnery, P.F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., Suomalainen, A., Thorburn, D.R., Zeviani, M., and Turnbull, D.M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16080.
- El-Hattab, A.W., and Scaglia, F. (2013). Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. *Neurotherapeutics* 10, 186-198.
- Witek, N., Hawkins, J., and Hall, D. (2021). Genetic ataxias: update on classification and diagnostic approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep* 21, 13.
- Gahl, W.A., Markello, T.C., Toro, C., Fajardo, K.F., Sincan, M., Gill, F., Carlson-Donohoe, H., Gropman, A., Pierson, T.M., Golas, G., et al. (2012). The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: insights into rare diseases. *Genet Med* 14, 51-59.
- Lazaridis, K.N., Schahl, K.A., Cousin, M.A., Babovic-Vuksanovic, D., Riegert-Johnson, D.L., Gavrilova, R.H., McAllister, T.M., Lindor, N.M., Abraham, R.S., Ackerman, M.J., et al. (2016). Outcome of Whole Exome Sequencing for Diagnostic Odyssey Cases of an Individualized Medicine Clinic: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* 91, 297-307.
- Krygier, M., and Mazurkiewicz-Beldzinska, M. (2021). Milestones in genetics of cerebellar ataxias. *Neurogenetics*.
- Novis, L.E., Spitz, M., Jardim, M., Raskin, S., and Teive, H.A.G. (2020). Evidence and practices of the

use of next generation sequencing in patients with undiagnosed autosomal dominant cerebellar ataxias: a review. *Arq Neuropsiquiatr* 78, 576-585.

26. Wallace, S.E., and Bird, T.D. (2018). Molecular genetic testing for hereditary ataxia: What every neurologist should know. *Neurol Clin Pract* 8, 27-32.
27. Stitzel, N.O., Kiezun, A., and Sunyaev, S. (2011). Computational and statistical approaches to analyzing variants identified by exome sequencing. *Genome Biol* 12, 227.
28. Braga Neto, P., Pedroso, J.L., Kuo, S.H., Marcondes Junior, C.F., Teive, H.A., and Barsottini, O.G. (2016). Current concepts in the treatment of hereditary ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 74, 244-252.