

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Μελέτη των κληρονομικών αταξιών στον ελληνικό πληθυσμό

ΣΚΟΠΟΣ Η μελέτη των κληρονομικών αταξιών στον ελληνικό πληθυσμό, με εστίαση στον επιπολασμό, στη γεωγραφική κατανομή, στο φαινοτυπικό και γονοτυπικό φάσμα της αταξίας Friedreich, καθώς και στον επιπολασμό, το γονοτυπικό και φαινοτυπικό φάσμα των επικρατών αταξιών, γνωστών και ως νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικών αταξιών (spinocerebellar ataxias, SCA). **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 192 διαδοχικοί ασθενείς-δείκτες με υποψία κληρονομικής αταξίας που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο μέσα σε διάστημα 19 ετών. Για τους υπολογισμούς του επιπολασμού συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ζώντες ασθενείς με αταξία Friedreich ή με επικρατή αταξία από το δείγμα του Αιγινήτειου, καθώς και μικρή ομάδα αταξικών ασθενών που παραπέμφθηκαν στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής της Κύπρου για μοριακή διάγνωση και ήταν απόντες από το δείγμα της Αθήνας. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Ο ελάχιστος επιπολασμός της αταξίας Friedreich υπολογίστηκε σε 0,9/100.000. Αυξημένη συχνότητα διαπιστώθηκε στα νησιά του Αιγαίου, με εστίες ιδιαίτερα υψηλού επιπολασμού (clusters) στην Ικαρία και τη Μήλο. Ο ελάχιστος επιπολασμός των επικρατών αταξιών (SCA) υπολογίστηκε σε 0,7/100.000. Το γονοτυπικό και το φαινοτυπικό φάσμα της αταξίας Friedreich δεν διέφερε σημαντικά από άλλους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Ανευρέθηκε ένας σύνθετος ετεροζυγώτης ασθενής (compound heterozygote) με τη γνωστή σημειακή μεταλλαγή Asn146Lys στο ένα αλληλόμορφο του γονιδίου *FXN*. Αδιάγνωστες υπολειπόμενες αταξίες περιλάμβαναν σε ποσοστό >50% περιπτώσεις Friedreich-like και σπαστικών αταξιών. Όσον αφορά στους διαφορετικούς γενετικούς τύπους των SCA, ανευρέθηκαν ασθενείς με SCA1, SCA2, SCA6, SCA7 και SCA17. Συχνότερες επικρατείς αταξίες αναδείχθηκαν οι SCA1 και SCA7, ενώ δεν ανιχνεύτηκαν ασθενείς με SCA3, τη συχνότερη SCA σε πολλούς ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Συνολικά, μοριακή διάγνωση επιτεύχθηκε στο 30% των επικρατών αταξιών. Οι αδιάγνωστοι ασθενείς με επικρατή αταξία ήταν στην πλειονότητά τους τύπου III (αμιγείς παρεγκεφαλιδικές αταξίες). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η αταξία Friedreich είναι η συχνότερη κληρονομική αταξία στον ελληνικό πληθυσμό, με επιπολασμό ελαφρώς χαμηλότερο του ευρωπαϊκού μέσου όρου. Οι επικρατείς αταξίες ακολουθούν σε συχνότητα. Περιπτώσεις SCA1, SCA2, SCA6, SCA7 και SCA17 συμπληρώνουν το φάσμα των Ελλήνων ασθενών με κληρονομική αταξία και συγκεκριμένη μοριακή διάγνωση. Η SCA3 (νόσος Machado-Joseph) φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σπάνια στον ελληνικό πληθυσμό. Με βάση τα παραπάνω, προτείνεται διαγνωστικός αλγόριθμος για τη μοριακή προσέγγιση των κληρονομικών αταξιών στην Ελλάδα.

Οι κληρονομικές αταξίες αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νευρογενετικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας και των συνδέσεών της. Η εκφύλιση αυτή οδηγεί σε αστάθεια βάδισης, παρεγκεφαλιδική δυσarthρία, διαταραχές οφθαλμοκινητικότητας και διαταραχές στη δεξιότητα των κινήσεων. Τα συμπτώματα

συνήθως εισβάλλουν βραδέως και ακολουθούν προοδευτική επιδείνωση. Στις περισσότερες περιπτώσεις και ανάλογα με το γενετικό τύπο προσβάλλονται και άλλες δομές του κεντρικού ή του περιφερικού νευρικού συστήματος. Επίσης, σε ορισμένες κληρονομικές αταξίες μπορεί να προσβληθούν και εξωνευρικοί σχηματισμοί. Στην πλειονότητα των

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(4):433-445
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(4):433-445

Γ. Κούτσης,¹
Α. Κλάδη,¹
Γ. Καραδήμα,¹
H. Houlden,²
N.W. Wood,²
Κ. Χριστοδούλου,³
Μ. Πάνας¹

¹Μονάδα Νευρογενετικής,
Α΄ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο
«Αιγινήτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
²Τμήμα Μοριακής Νευροεπιστήμης,
Ινστιτούτο Νευρολογίας του UCL,
Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο
³Τμήμα Νευρογενετικής, Ινστιτούτο
Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου,
Λευκωσία, Κύπρος

A study of hereditary ataxias
in the Greek population

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αταξία Friedreich
Ελλάδα
Κληρονομικές αταξίες
Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες
Πληθυσμιακή μελέτη

Υποβλήθηκε 27.11.2013
Εγκρίθηκε 9.12.2013

περιπτώσεων οι κληρονομικές αταξίες ακολουθούν τον υπολειπόμενο ή τον επικρατή τύπο κληρονομικότητας. Σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις μπορεί να ακολουθούν το φυλοσύνδετο ή το μιτοχονδριακό τύπο μεταβίβασης.¹

Η διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με υποψία κληρονομικής αταξίας αποτελεί αρκετά σύνθετη διαδικασία λόγω του μεγάλου αριθμού γενετικών τύπων που έχουν

διαπιστωθεί μοριακά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Ιδιαίτερα χρήσιμη για τον κλινικό νευρολόγο είναι μια ταξινόμηση με βάση την ηλικία έναρξης, τον τρόπο εισβολής, την πορεία της νόσου, αλλά και τον τρόπο κληρονομικής μεταβίβασης. Η εν λόγω ταξινόμηση επιτρέπει να περιοριστεί σε ένα διαχειρίσιμο αριθμό νοσημάτων η διαφορική διάγνωση. Στον πίνακα 1 επιχειρείται μια ταξινόμηση των κληρο-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των κληρονομικών παρεγκεφαλιδικών αταξιών με βάση την ηλικία έναρξης, τον τρόπο εισβολής, την πορεία της νόσου και τον τύπο κληρονομικότητας.

Ηλικία έναρξης	Τρόπος εισβολής και πορεία
	<i>Σχετικά στάσιμη κλινική εικόνα</i>
Συγγενείς αταξίες	Σύνδρομο Joubert Σύνδρομο Gillespie Σύνδρομο Dandy-Walker
	<i>Οξεία εγκατάσταση με ή χωρίς διαλείπουσα πορεία</i>
Πρώιμη έναρξη (<25 έτη)	Αυτοσωμικές επικρατείς Επεισοδικές αταξίες (EA1-7) Αυτοσωμικές υπολειπόμενες Μεταβολικά νοσήματα Διαταραχές κύκλου ουρίας Αμινοοξεοπάθειες Οργανικές οξεοπάθειες Ανεπάρκεια PDH
	<i>Βραδεία εγκατάσταση με χρόνια επιδείνωση</i>
Όψιμη έναρξη (>25 έτη)	Αυτοσωμικές υπολειπόμενες Αταξία Friedreich Αταξία τηλαγγιεκτασία ΑΟΑ τύπου I και II ARSACS Αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E Νόσος AT-like Νόσος Wilson MIRAS Νόσος Refsum Αβηταλιποπρωτεΐναιμία GM2 γαγγλιοσίδωση Χολεστανόλωση Σύνδρομο Marinesco-Sjögren Αταξία με ανεπάρκεια CoQ10 Νόσος Niemann-Pick C Μεταχρωματική λευκοδυστροφία Προϊούσες μιοκλονικές επιληψίες Φυλοσύνδετες Αδρενολευκοδυστροφία Νόσος Pelizaeus-Merzbacher Μιτοχονδριακές
	<i>Αυτοσωμικές επικρατείς</i>
	ADCA τύπου I: SCA1, 2, 3, 8, 10, 12, 17, 28, DRPLA κ.ά. ADCA τύπου II: SCA7 ADCA τύπου III: SCA6, 11, 14, 31 κ.ά. Νόσος GSS
	<i>Αυτοσωμικές υπολειπόμενες</i>
	ARCA1 Φυλοσύνδετες Σύνδρομο FXTAS Μιτοχονδριακές

EA: Επεισοδική αταξία, PDH: Pyruvate dehydrogenase (πυροσταφυλική αφυδρογονάση), ΑΟΑ: Ataxia with oculomotor apraxia (αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία), ARSACS: Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (αυτοσωμική υπολειπόμενη σπαστική αταξία της περιοχής Charlevoix-Saguenay), AT: Αταξία τηλαγγιεκτασία, MIRAS: Mitochondrial recessive ataxia syndrome due to nuclear *POLG* mutations (υπολειπόμενη μιτοχονδριακή αταξία οφειλόμενη σε μεταλλαγές στο πυρηνικό γονίδιο *POLG*), ADCA: Autosomal dominant cerebellar ataxia (αυτοσωμική επικρατής παρεγκεφαλιδική αταξία, SCA: Spinocerebellar ataxia (νωτιαίοπαρεγκεφαλιδική αταξία), GSS: Gerstmann-Straussler-Scheinker, ARCA1: Autosomal recessive cerebellar ataxia type 1 (αυτοσωμική υπολειπόμενη παρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 1), FXTAS: Fragile-X tremor ataxia syndrome (σύνδρομο τρόμου αταξίας του εύθραυστου X)

νομικών αταξιών με βάση το παραπάνω πρότυπο. Ένας γενικός κανόνας που μπορεί να φανεί χρήσιμος είναι ότι οι κληρονομικές αταξίες με έναρξη πριν τα 25 έτη είναι συνήθως υπολειπόμενες, ενώ αυτές με έναρξη μετά τα 25 έτη συνήθως επικρατεί.¹

Ο συνολικός επιπολασμός των κληρονομικών αταξιών σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς υπολογίζεται περίπου σε 1/10.000.² Η συχνότερη κληρονομική αταξία με επιπολασμό περίπου 2/100.000 είναι η αταξία Friedreich. Πρόκειται για αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα που οφείλεται στο 98% των περιπτώσεων στην παρουσία επέκτασης τρινουκλεοσιδικής αλληλουχίας GAA (>66 επαναλήψεις) στο πρώτο εσόνιο του γονιδίου FXN και στα δύο αλληλόμορφα. Στο υπόλοιπο 2% των ασθενών υπάρχει επέκταση στο ένα αλληλόμορφο και σημειακή μεταλλαγή στο άλλο.³ Η αταξία Friedreich έχει συνήθως πρόωμη έναρξη, πριν από το 25ο έτος και χαρακτηρίζεται από παρεγκεφαλιδική αταξία, αισθητική αταξία, κατάργηση τενόντιων αντανάκλασεων, πυραμιδική συνδρομή, αλλά και προσβολή της καρδιάς και των ενδοκρινών αδένων.³ Μετά την ανακάλυψη της μεταλλαγής σε μοριακό επίπεδο, διαπιστώθηκε και η παρουσία άτυπων μορφών της νόσου με όψιμη έναρξη και διατήρηση των τενόντιων αντανάκλασεων σε ποσοστό 10% των ασθενών περίπου.^{4,5} Μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχαν στοιχεία για τον επιπολασμό και το φαινοτυπικό φάσμα της αταξίας Friedreich στον ελληνικό πληθυσμό.

Η αταξία Friedreich αποτελεί το 75% περίπου των υπολειπόμενων κληρονομικών αταξιών.³ Δεύτερη σε συχνότητα, σε πολλούς πληθυσμούς, είναι η αταξία τηλαγγειεκτασία (AT) και ακολουθούν η αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου I και II (ataxia with oculomotor apraxia type I and II, AOA1 και AOA2), η αυτοσωμική υπολειπόμενη σπαστική αταξία του Charlevoix-Saguenay (autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, ARSACS) και σε ορισμένους πληθυσμούς η αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E (ataxia with vitamin E deficiency, AVED) (πίν. 1).⁶ Με εξαίρεση την AVED, η οποία διαγιγνώσκεται με μια απλή μέτρηση της βιταμίνης E στον ορό, οι υπόλοιπες διαγιγνώσκονται μόνο μετά από αρκετά χρονοβόρους ανοσολογικούς (AT) ή γενετικούς μοριακούς ελέγχους (AOA1, AOA2, ARSACS).

Οι επικρατείς παρεγκεφαλιδικές αταξίες, γνωστές και με τα ακρωνύμια ADCA (autosomal dominant cerebellar ataxias) ή SCA (spinocerebellar ataxias), έχουν συνολικό επιπολασμό περίπου 1–3/100.000 σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς.⁷ Πρόκειται για ομάδα νοσημάτων με μεγάλη γενετική ετερογένεια. Άνω των 35 διαφορετικών SCA έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα.¹ Με βάση τη χρονολογία που ταυτοποιήθηκε ο γενετικός τύπος, ο οποίος συνδέεται με μια συγκεκριμένη επικρατή αταξία, προστίθεται αύξων

αριθμός από 1–37 στο ακρωνύμιο SCA (π.χ. SCA1, SCA2, SCA3 κ.λπ.). Οι επικρατείς αταξίες ταξινομήθηκαν πριν από 30 χρόνια σε τρεις κλινικούς τύπους, τον τύπο I που αφορά σε επιπλεγμένες αταξίες, τον τύπο II που αναφέρεται σε επιπλεγμένες αταξίες με συνοδό εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς και τον τύπο III που αφορά σε αμιγείς αταξίες, μια ταξινόμηση που παραμένει ακόμη κλινικά χρήσιμη.⁸ Οι συχνότερες SCA σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς οφείλονται σε επεκτάσεις επαναλήψεων CAG που κωδικοποιούνται και είναι κατά φθίνουσα σειρά οι SCA3, SCA6, SCA1, SCA2 και SCA7, μολονότι τα ποσοστά αυτά διαφέρουν σημαντικά από χώρα σε χώρα.⁹ Μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχαν στοιχεία για τον επιπολασμό και το γονοτυπικό φάσμα των επικρατών κληρονομικών αταξιών στον ελληνικό πληθυσμό.

Στην παρούσα μελέτη επιχειρείται μια συστηματική διερεύνηση των κληρονομικών αταξιών στον ελληνικό πληθυσμό με βάση υλικό που συλλέχθηκε σε συνολικό διάστημα 19 ετών. Παρέχεται έτσι η δυνατότητα να υπολογιστεί ο ελάχιστος επιπολασμός της αταξίας Friedreich και των επικρατών αταξιών στον ελλαδικό χώρο, καθώς και το γενικότερο φαινοτυπικό και γονοτυπικό φάσμα των νοσημάτων αυτών σε Έλληνες ασθενείς. Δεδομένα από υποομάδες ασθενών που περιλαμβάνονται στην παρούσα μελέτη έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα στη διεθνή βιβλιογραφία.^{10,11}

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό

Προέλευση

Η Μονάδα Νευρογενετικής της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο είναι το μοναδικό τμήμα γενετικής (κλινικής και μοριακής) του νευρικού συστήματος στον ελλαδικό χώρο και λειτουργεί αδιάλειπτα ως κέντρο παραπομπής ασθενών με ενδεχόμενα κληρονομικά νοσήματα του νευρικού συστήματος, περιλαμβανομένων των κληρονομικών αταξιών, από το 1995 έως σήμερα. Αποτελεί το μόνο τμήμα στο χώρο της δημόσιας υγείας που διενεργεί από το 1997 διαγνωστικό έλεγχο για την αταξία Friedreich σε ασθενείς από όλη την επικράτεια. Τα τελευταία χρόνια διενεργείται και διαγνωστικός έλεγχος για τις επικρατείς αταξίες SCA1, 2, 3, 6 και 7 και σε ειδικές περιπτώσεις για τις SCA17 και DRPLA (dentatorubral pallidolusian atrophy). Το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής της Κύπρου, που εξυπηρετεί ασθενείς με νευρογενετικά νοσήματα από την Κύπρο, σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις παρέχει υπηρεσίες και σε Έλληνες ασθενείς με αταξία από τον ελλαδικό χώρο.

Χαρακτηριστικά

Η παρούσα μελέτη περιέλαβε 192 διαδοχικούς Έλληνες ασθε-

νείς-δείκτες με υποψία κληρονομικής αταξίας που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου από όλη την επικράτεια στο διάστημα 1995–2013. Από αυτούς, 135 εξετάστηκαν από νευρολόγους της Μονάδας (99 στο ειδικό ιατρείο νευρογενετικών νοσημάτων και 36 ως νοσηλεύομενοι στην Κλινική) και 57 παραπέμφθηκαν από άλλες νευρολογικές ή παιδιατρικές κλινικές της επικράτειας. Ζώντες ασθενείς, μη δείκτες περιλάμβαναν 11 ασθενείς με αταξία Friedreich, 43 με επικρατή αταξία και 12 με άλλη υπολειπόμενη αταξία. Έγινε σύγκριση της ομάδας ασθενών της Μονάδας Νευρογενετικής του Αιγινήτειου με ασθενείς από τον ελλαδικό χώρο που παραπέμφθηκαν για μοριακή διάγνωση στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής της Κύπρου και εντοπίστηκαν 9 Έλληνες ασθενείς-δείκτες και 4 μη δείκτες με αταξία Friedreich, καθώς και 2 ασθενείς με SCA1 και SCA6, οι οποίοι ήταν απόντες από την ομάδα της Αθήνας. Για τον υπολογισμό του ελάχιστου επιπολασμού της αταξίας Friedreich και των επικρατών αταξιών συμπεριλήφθηκαν και οι ασθενείς αυτοί. Όλες οι υπόλοιπες κλινικοεργαστηριακές αναλύσεις της παρούσας μελέτης περιορίστηκαν στην ομάδα ασθενών της Μονάδας Νευρογενετικής στο Αιγινήτειο.

Μέθοδος

Ο ελάχιστος επιπολασμός της αταξίας Friedreich στον ελληνικό πληθυσμό για το σύνολο της επικράτειας αλλά και για επί μέρους γεωγραφικά διαμερίσματα, καθώς και ο ελάχιστος επιπολασμός των επικρατών αταξιών για το σύνολο της επικράτειας υπολογίστηκαν με βάση την απογραφή του 2001.¹² Από τον πληθυσμό της επικράτειας αφαιρέθηκαν οι ξένοι υπήκοοι. Έτσι, προέκυψε ένα σύνολο 10.171.906 Ελλήνων υπηκόων. Αντίστοιχα, υπολογίστηκαν και οι πληθυσμοί των γεωγραφικών διαμερισμάτων.

Όλοι οι ασθενείς, μετά από ενημέρωση, έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη διενέργεια μοριακού γενετικού ελέγχου. Στη συνέχεια απομονώθηκε το DNA από λευκά αιμοσφαίρια περιφερικού αίματος. Σε πρώτη φάση ελέγχθηκαν όλοι οι ασθενείς μοριακά για την επέκταση GAA επαναλήψεων που προκαλεί αταξία Friedreich, βάσει γνωστών πρωτοκόλλων.¹³ Τα προϊόντα της αντίδρασης PCR διαχωρίστηκαν σε πήκτωμα αγαρόζης 2%. Δύο ετεροζυγώτες για την επέκταση GAA ελέγχθηκαν περαιτέρω, με ανάλυση της αλληλουχίας των πέντε εξονίων του γονιδίου *FXN* σε γενετικό αναλυτή ABI310 για σημειακές μεταλλαγές στο έτερο αλληλόμορφο.⁴ Στη συνέχεια, 83 από τους αρνητικούς για αταξία Friedreich ασθενείς ελέγχθηκαν στο Ινστιτούτο Νευρολογίας του Λονδίνου για δυναμικές μεταλλαγές που προκαλούν SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17 και DRPLA.¹⁰ Οι υπόλοιπες αταξίες αρνητικές για την επέκταση της αταξίας Friedreich ελέγχθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής στο Αιγινήτειο για SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 και DRPLA βάσει γνωστών πρωτοκόλλων. Τα προϊόντα PCR διαχωρίστηκαν σε πήκτωμα αγαρόζης 4% και στη συνέχεια φορτώθηκαν στο γενετικό αναλυτή ABI310 με ένα TAMRA size standard. Για τη διενέργεια fragment analysis εφαρμόστηκε το πρόγραμμα GeneScan. Στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS), έκδοση 16.0 εφαρμόζοντας τις δοκιμασίες χ^2 και Fisher's exact.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο της ελλαδικής επικράτειας εντοπίστηκαν 89 ζώντες Έλληνες ασθενείς με αταξία Friedreich. Αυτό οδηγεί σε ελάχιστο επιπολασμό 0,9/100.000. Στον πίνακα 2 παρατίθενται οι επί μέρους συχνότητες της νόσου ανά γεωγραφικό διαμέρισμα. Γενικά, παρατηρήθηκε σχετικά ομοιόμορφη κατανομή των περιστατικών ανά την επικράτεια με εξαίρεση τα νησιά του Αιγαίου όπου διαπιστώθηκε σημαντικά υψηλότερος επιπολασμός (2,3/100.000). Εντός των νησιών του Αιγαίου παρατηρήθηκαν δύο εστίες ιδιαίτερα υψηλού επιπολασμού, στην Ικαρία (40,7/100.000) και στη Μήλο (39,0/100.000). Τα παραπάνω απεικονίζονται στην εικόνα 1. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια οικογένεια από την Ικαρία εμφάνιζε ψευδο-επικρατή κληρονομικότητα και έχει δημοσιευτεί στο παρελθόν από τη Μονάδα.¹⁴ Ο αριθμός των περιστατικών με αταξία Friedreich που διαγιγνώσκονταν ανά έτος στη Μονάδα Νευρογενετικής στο Αιγινήτειο ήταν υψηλότερος τα 4 πρώτα έτη μετά την έναρξη του μοριακού διαγνωστικού ελέγχου και προοδευτικά μειώθηκε σε 2–3 περιστατικά ανά έτος. Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι έχουμε πλέον εισέλθει σε κατάσταση plateau (steady-state). Ως προς τις επικρατείς αταξίες, περιλαμβάνοντας ζώντες Έλληνες ασθενείς, δείκτες και μη δείκτες, εντοπίστηκαν συνολικά 72 περιπτώσεις στην ελλαδική επικράτεια. Αυτό οδηγεί σε ελάχιστο επιπολασμό 0,7/100.000 για τις επικρατείς αταξίες.

Οι 192 αταξίες που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Γενετικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου διαχωρίστηκαν σε οικογενείς και σποραδικές. Οι οικογενείς αταξίες ταξι-

Πίνακας 2. Κατανομή ανά γεωγραφικό διαμέρισμα των Ελλήνων ασθενών με αταξία Friedreich.

Γεωγραφικό διαμέρισμα	Αριθμός ασθενών	Πληθυσμός*	Επιπολασμός (ανά 100.000)	Τιμή p [†]
Σύνολο επικράτειας	89	10.171.906	0,9	–
Μακεδονία-Θράκη	19	2.653.843	0,7	0,47
Ήπειρος	4	320.700	1,2	0,37
Θεσσαλία	2	708.158	0,3	0,13
Στερεά Ελλάδα και Εύβοια [‡]	6	730.859	0,8	0,99
Αττική	29	3.524.355	0,8	0,83
Πελοπόννησος	7	1.024.025	0,7	0,72
Νησιά Αιγαίου	11	465.874	2,3	0,004
Ικαρία	5	12.279	40,7	0,000
Μήλος	2	5.129	39,0	0,001
Νησιά Ιονίου	2	190.148	1,6	0,69
Κρήτη	2	553.944	0,4	0,34

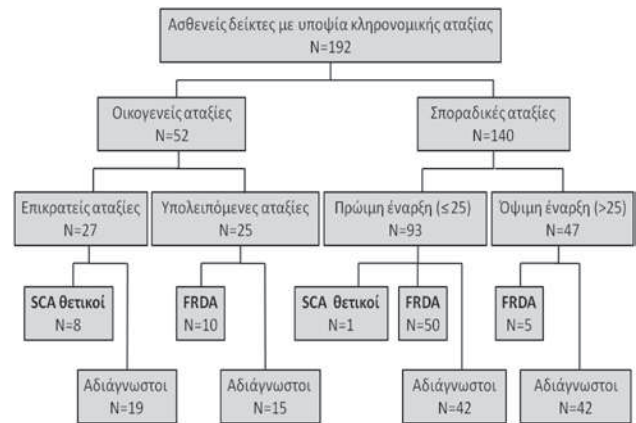
* Έλληνες υπήκοοι, † Σύγκριση συνολικής συχνότητας με συχνότητα σε εκάστοτε περιοχή (Fisher's exact test), ‡ Χωρίς την Αττική



Εικόνα 1. Γεωγραφική κατανομή των περιοχών με αυξημένη συχνότητα αταξίας Friedreich (νησιά Αιγαίου). Σημειώνονται με βέλος και έντονο μελάνι τα νησιά με ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό (clusters), συγκεκριμένα η Ικαρία και η Μήλος.

νομήθηκαν περαιτέρω σε επικρατείς και υπολειπόμενες, ενώ οι σποραδικές σε πρώιμης (≤ 25 έτη) ή όψιμης έναρξης. Τα παραπάνω απεικονίζονται στην εικόνα 2. Περισσότερα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία παρατίθενται στον πίνακα 3, όπου και συγκρίνονται στατιστικά τα οικογενή και σποραδικά περιστατικά. Οι σποραδικές αταξίες είχαν σημαντικά περισσότερους ασθενείς με πρώιμη έναρξη και με διάγνωση αταξίας Friedreich από τις οικογενείς. Συνολικά, μοριακή διάγνωση τέθηκε στο 38,5% των ασθενών δεικτών με υποψία κληρονομικής αταξίας. Αταξία Friedreich είχε το 33,8% των ασθενών και μία από τις SCA το 4,7%. Εξαιρώντας τις οικογένειες με σαφή επικρατή κληρονομικότητα, το 39,4% των ασθενών έλαβε διάγνωση αταξίας Friedreich. Με εξαίρεση ένα σποραδικό ασθενή που διαγνώστηκε με SCA7, όλες οι μοριακές διαγνώσεις SCA τέθηκαν σε ασθενείς με επικρατές κληρονομικό ιστορικό. Ομαδοποιώντας τους ασθενείς με υπολειπόμενη κληρονομικότητα και τους σποραδικούς με πρώιμη έναρξη (αμφότερες ομάδες πιθανολογούμενες να φέρουν υπολειπόμενες μεταλλάξεις), το 50,8% έλαβε διάγνωση αταξίας Friedreich.

Τα κλινικά και τα γενετικά χαρακτηριστικά των ασθενών δεικτών με αταξία Friedreich που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου παρατίθενται στον πίνακα 4. Ποσοστό $>90\%$ των ασθενών είχε τον κλασικό φαινότυπο.¹⁶ Η συχνότητα με την οποία παρατηρήθηκαν τα συνήθη κλινικά χαρακτηριστικά της



Εικόνα 2. Δενδρόγραμμα των Ελλήνων ασθενών δεικτών με υποψία κληρονομικής αταξίας που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου σε διάστημα 19 ετών. Συνολικά, 65 ασθενείς έλαβαν μοριακή διάγνωση αταξίας Friedreich και 9 μοριακή διάγνωση SCA (αυτοσωμική επικρατής νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία). FRDA: Friedreich's ataxia, SCA: spinocerebellar ataxia.

Πίνακας 3. Δημογραφικά, κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά Ελλήνων ασθενών δεικτών με υποψία κληρονομικής αταξίας που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου σε διάστημα 19 ετών.

Παράμετρος	Σύνολο	Οικογενείς αταξίες	Σποραδικές αταξίες	Τιμή p*
n	192	52	140	
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	83/109	17/35	66/74	0,101
Ηλικία (έτη)	36,8±17,0 (6,0–80,0)	40,3±14,3 (7,0–68,0)	35,5±17,8 (6,0–80,0)	0,083
Ηλικία έναρξης (έτη)	23,7±16,7 (2,0–73,0)	26,1±15,0 (3,0–60,0)	22,8±17,3 (2,0–73,0)	0,244
Πρώιμη/όψιμη έναρξη†	119/73	26/26	93/47	0,045
FRDA (%)	65 (33,8)	10 (20,0)	55 (39,3)	0,010
SCA θετικοί (%)	9 (4,7)	8 (15,4)	1 (0,7)	0,000

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος±σταθερή απόκλιση (εύρος τιμών). * Σύγκριση οικογενών αταξιών με σποραδικές αταξίες, † Όψιμη έναρξη >25 έτη. FRDA: Αταξία Friedreich, SCA: Spinocerebellar ataxia (νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία)

νόσου παρατίθεται στον ίδιο πίνακα. Συνολικά, το 9,2% των ασθενών δεικτών είχε όψιμη έναρξη (>25 έτη). Ένας ασθενής μη δείκτης είχε πολύ όψιμη έναρξη (>40 έτη). Έξι ασθενείς (9,2%), όλοι με όψιμη έναρξη, εμφάνιζαν διατήρηση των τενόντιων αντανάκλασεων. Ο αριθμός των GAA επαναλήψεων και στα δύο αλληλόμορφα ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς με όψιμη έναρξη και διατήρηση των τενόντιων αντανάκλασεων (GAA1: $316,3 \pm 182,3$ συγκριτικά με $698,4 \pm 203,3$, $p=0,000$, GAA2: $613,3 \pm 259,4$ συγκριτικά με $956,7 \pm 284,6$, $p=0,005$).

Στον έναν από τους δύο ετεροζυγώτες ασθενείς με κλινική εικόνα χαρακτηριστική για αταξία Friedreich αλλά μόνο

Πίνακας 4. Κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά Ελλήνων ασθενών δεικτών με αταξία Friedreich που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου σε διάστημα 19 ετών.

Παράμετρος	Ασθενείς δείκτες με FRDA
n	65
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	26/39
Ηλικία (έτη)	27,5±13,3 (9,0–68,0)
Ηλικία έναρξης (έτη)	15,6±7,6 (6,0–39,0)
Διάρκεια νόσου (έτη)	11,9±9,2 (1,0–40,0)
<i>Άτυπα κλινικά χαρακτηριστικά</i>	
Όψιμη έναρξη* (%)	6 (9,2)
Διατηρημένα τενόντια στα κάτω άκρα (%)	6 (9,2)
<i>Τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά</i>	
Αταξία βάδισης (%)	65 (100,0)
Αταξία άκρων (%)	64 (98,5)
Δυσαρθρία (%)	58 (89,2)
Νυσταγμός (%)	22 (33,8)
Διαταραχές αισθητικότητας (%)	58 (89,2)
Σημείο Babinski (%)	63 (96,9)
Κοιλοποδία (%)	53 (81,5)
Σκολίωση (%)	44 (67,7)
Πάρηση κάτω άκρων (%)	31 (47,7)
Ατροφίες κάτω άκρων (%)	22 (33,8)
<i>Αριθμός επαναλήψεων GAA</i>	
GAA1 [†] (εύρος τιμών)	661,1±232,2 (70–1.275)
GAA2 (εύρος τιμών)	926,9±297,1 (306–2.250)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος±σταθερή απόκλιση (εύρος τιμών)
 * Όψιμη έναρξη >25 έτη. † Αποκλεισμός ενός σύνθετου ετεροζυγώτη ασθενή με τη σημειακή μεταλλαγή Asn146Lys
 FRDA: Αταξία Friedreich.

ένα αλληλόμορφο με παθολογική επέκταση GAA (περίπου 700 επαναλήψεις) εντοπίστηκε σημειακή μεταλλαγή c.438 C>G (p. Asn146Lys) στο έτερο αλληλόμορφο. Η ασθενής είχε τυπικό φαινότυπο αταξίας Friedreich με έναρξη στην ηλικία των 11 ετών, αταξία, δυσαρθρία, απουσία νυσταγμού, καταργημένες τενόντιες αντανακλάσεις, σημείο Babinski, κοιλοποδία και απεικόνιση εγκεφάλου χωρίς ιδιαίτερη παρεγκεφαλιδική ατροφία. Η διάρκεια της νόσου ήταν δύο έτη και δεν υπήρξε περαιτέρω προοπτική παρακολούθηση. Στον άλλον ετεροζυγώτη δεν διαπιστώθηκε κάποια σημειακή μεταλλαγή στο γονίδιο *FXN*. Δεν ήταν λοιπόν γνωστό αν είναι απλά τυχαίος φορέας της επέκτασης GAA και πάσχει από κάποια άλλη αταξία ή είχε κάποια μεταλλαγή στο έτερο αλληλόμορφο που δεν ανευρίσκεται με ανάλυση αλληλουχίας (π.χ. ολόκληρη έλλειψη κάποιου εξονίου).

Στον πίνακα 5 συνοψίζονται τα δημογραφικά και τα κλινικά

Πίνακας 5. Κλινικά χαρακτηριστικά Ελλήνων ασθενών δεικτών με υπολειπόμενη ή πρώιμη έναρξης αταξία αρνητική για Friedreich. Αμφότερες οι ομάδες πιθανολογείται ότι φέρουν υπολειπόμενες μεταλλαγές.

Παράμετρος	Υπολειπόμενες και πρώιμη έναρξης σποραδικές αταξίες αρνητικές για FRDA
n	57
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	28/29
Ηλικία (έτη)	33,6±15,5 (6,0–68,0)
Ηλικία έναρξης (έτη)	14,9±12,2 (2,0–54,0)
<i>Κλινικές υποομάδες</i>	
FRDA-like (%)	19 (33,3)
Με απεικονιστικά δεδομένα	11
Χωρίς ατροφία παρεγκεφαλίδας	3
Με ατροφία παρεγκεφαλίδας	8
AT-like (%)	4 (7,0)
Σπαστικές αταξίες (%)	14 (24,6)
Αταξίες με επιληψία και διαταραχές ακοής ή όρασης (%)	10 (17,5)
Άλλες μη ταξινομούμενες αταξίες (%)	10 (17,5)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος±σταθερή απόκλιση (εύρος τιμών)
 FRDA: Αταξία Friedreich.

δεδομένα των υπολειπόμενων αταξιών και των σποραδικών αταξιών με πρώιμη έναρξη που ήταν αρνητικές για την επέκταση της αταξίας Friedreich, αλλά και για μία από τις μεταλλαγές των SCA. Αμφότερες οι ομάδες πιθανολογείται ότι φέρουν υπολειπόμενες μεταλλαγές. Δεν ακολούθησε περαιτέρω γενετικός έλεγχος των συγκεκριμένων ασθενών για άλλες σπανιότερες υπολειπόμενες αταξίες, με εξαίρεση μια μικρή υποομάδα που ελέγχθηκε για μεταλλαγές στο γονίδιο *APTXN* για αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου I, χωρίς όμως κάποιο εύρημα.¹⁵ Παρατίθεται μια ταξινόμηση των αταξιών αυτών βασιζόμενη στον κλινικό φαινότυπο και σε στοιχεία από την απεικόνιση, όπου υπάρχουν. Συχνότερες ήταν οι αταξίες με εικόνα Friedreich-like με ή χωρίς ατροφία της παρεγκεφαλίδας και οι σπαστικές αταξίες. Οι δύο αυτές υποομάδες αποτελούσαν ενδεχομένως το 58% των αδιάγνωστων υπολειπόμενων αταξιών. Σπανιότερες ήταν οι αταξίες με χαρακτηριστικά μιτοχονδριακών νοσημάτων (17,5%) ή εικόνα AT-like (7,0%).

Δεδομένης της σημασίας που έχει η συγγένεια εξ αίματος μεταξύ των γονέων στην ανάδειξη υπολειπόμενων νοσημάτων, διερευνήθηκε το ποσοστό ενδογαμίας στις αταξίες χωρίς σαφές επικρατές ιστορικό. Επαρκή δεδομένα υπήρχαν από το 76% των οικογενειών. Μόνο 4 ασθενείς δείκτες ανέφεραν συγγένεια εξ αίματος μεταξύ των γονέων τους: Ένας με αταξία Friedreich (γονείς τρίτα εξαδέλφια),

δύο με πρώιμης έναρξης σποραδική αταξία αρνητική για τη μεταλλαγή της Friedreich (γονείς δεύτερα εξαδέλφια) και ένας με όψιμης έναρξης σποραδική αταξία αρνητική για τη μεταλλαγή της Friedreich (γονείς τρίτα εξαδέλφια). Ωστόσο, καταγωγή γονέων από το ίδιο ή κοντινά χωριά, δεδομένο ενδεικτικό πιθανής μακρινής συγγένειας, παρατηρήθηκε στο 40% των ασθενών με αταξία Friedreich, στο 40% των λοιπών υπολειπόμενων αταξιών και στο 25% των σποραδικών αταξιών αρνητικών για τη μεταλλαγή της Friedreich.

Οι επικρατείς αταξίες αποτελούσαν το 14,1% των ασθενών δεικτών με υποψία κληρονομικής αταξίας. Στον πίνακα 6 συνοψίζονται τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των αταξιών με σαφή επικρατή κληρονομικότητα που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Συνολικά, εντοπίστηκαν τρεις ασθενείς δείκτες με SCA1, ένας με SCA2, τρεις με SCA7 και ένας με SCA17. Δεν διαπιστώθηκαν περιπτώσεις SCA3, SCA6, SCA8, SCA12 και DRPLA. Μοριακή διάγνωση τέθηκε στο 29,6% των ασθενών. Από τις αδιάγνωστες αταξίες, το 57,9% ήταν τύπου III και το 36,8% τύπου I. Σημειώνεται ότι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μοριακή διάγνωση στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής της Κύπρου υπήρχε ένα περιστατικό με SCA1 και ένα με SCA6. Αυτά λήφθηκαν

υπόψη στον υπολογισμό του ελάχιστου επιπολασμού των SCA στον ελληνικό πληθυσμό, αλλά δεν περιλαμβάνονται στον πίνακα 6. Επί πλέον, μεταξύ των σποραδικών ασθενών με πρώιμη έναρξη που παραπέμφθηκαν στο Αιγινήτειο, διαπιστώθηκε μία περίπτωση SCA7 (εικ. 2), η οποία επίσης δεν περιλαμβάνεται στον πίνακα 6.

Στον πίνακα 7 παρατίθενται αναλυτικά τα γενετικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που παραπέμφθηκαν στο Αιγινήτειο και έλαβαν μοριακή διάγνωση μιας από τις SCA. Στον πίνακα 7 περιλαμβάνεται και το σποραδικό περιστατικό με SCA7. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο σύνολό τους οι ασθενείς εμφάνιζαν ατροφία στελέχους και παρεγκεφαλίδα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και παρεγκεφαλιδική συνδρομή κλινικά. Οι περισσότεροι είχαν και σημεία πυραμιδικής προσβολής. Η ασθενής με SCA2 είχε μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά και βραδείες σακκάδες, μολονότι οι εν λόγω σακκάδες δεν είναι απόλυτα ειδικό εύρημα. Οι ασθενείς με SCA7 είχαν πάντα αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ σε δύο περιπτώσεις εμφάνισαν πολύ πρώιμη έναρξη (σε συνδυασμό με μεγάλες επεκτάσεις των επαναλήψεων CAG). Τέλος, η ασθενής με SCA17 είχε επί πλέον εξωπυραμιδική σημειολογία (χορεία-δυστονία-δυσκαμψία), νοητική έκπτωση και επιληπτικές κρίσεις.

Πίνακας 6. Κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά Ελλήνων ασθενών δεικτών με επικρατή αταξία που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου σε διάστημα 19 ετών.

Παράμετρος	Επικρατείς αταξίες
n	27
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	8/19
Ηλικία (έτη)	41,5±14,9 (7,0–68,0)
Ηλικία έναρξης (έτη)	30,1±14,3 (5,0–60,0)
Πρώιμη/όψιμη έναρξη	9/18
SCA θετικοί (%)	8 (29,6)
SCA1 θετικοί (%)	3 (11,1)
SCA2 θετικοί (%)	1 (3,7)
SCA7 θετικοί (%)	3 (11,1)
SCA17 θετικοί (%)	1 (3,7)
SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17 και DRPLA αρνητικοί (%) [†]	19 (70,3)
ADCA τύπου I	11
ADCA τύπου III	1
Άλλοι*	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος±σταθερή απόκλιση (εύρος τιμών)

[†]Όψιμη έναρξη ορίζεται ως έναρξη μετά την ηλικία των 25 ετών

[‡]4 περιπτώσεις δεν ελέγχθηκαν για SCA8 και SCA12

*Ασθενής με παρεγκεφαλιδική αταξία, νευροπάθεια, κοιλοποδία, κώφωση και μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια

SCA: Spinocerebellar ataxia (νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία), DRPLA: Dentatorubropallidolusian atrophy (οδοντωτοερυθροχρωλοισιανή ατροφία), ADCA: Autosomal dominant cerebellar ataxia (αυτοσωμική επικρατής παρεγκεφαλιδική αταξία)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη παρέχει, για πρώτη φορά, αναλυτικά στοιχεία για το κλινικό και το μοριακό φάσμα των κληρονομικών αταξιών στην ελληνική επικράτεια. Υπολογίζεται ο ελάχιστος επιπολασμός της αταξίας Friedreich και των επικρατών αταξιών (SCA) στον ελληνικό πληθυσμό και παρέχονται λεπτομερείς κλινικές πληροφορίες για το φαινότυπο της αταξίας Friedreich, καθώς και το φαινότυπο των επί μέρους υποτύπων SCA που ανευρίσκονται σε Έλληνες ασθενείς.

Μοριακή διάγνωση αταξίας Friedreich έλαβε το 34% του συνόλου των ασθενών δεικτών με υποψία κληρονομικής αταξίας, καθιστώντας την αταξία Friedreich τη συχνότερη κληρονομική αταξία στον ελληνικό πληθυσμό. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 85% των ασθενών με αταξία Friedreich ήταν σποραδικοί και μόνο μια μειονότητα είχε οικογενειακό ιστορικό ενδεικτικό υπολειπόμενου νοσήματος. Αυτό παρατηρείται σε πληθυσμούς όπου ο αριθμός των τέκνων ανά οικογένεια είναι μικρός και δεν αποτελεί έκπληξη για την περίπτωση της Ελλάδας, όπου ο μέσος αριθμός τέκνων ανά οικογένεια έχει υποχωρήσει στο 1,14.^{12,17} Το συγκεκριμένο εύρημα έχει σημασία για τον Έλληνα κλινικό ιατρό, ο οποίος θα πρέπει να διατηρεί έντονη την υποψία κληρονομικού νοσήματος σε περιπτώσεις σποραδικών αταξιών που έχουν πρώιμη ηλικία έναρξης.

Πίνακας 7. Κλινικά χαρακτηριστικά Ελλήνων ασθενών δεικτών με μοριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση SCA που παραπέμφθηκαν στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο.

Τύπος SCA	SCA1			SCA2		SCA7			SCA17
Ασθενής-δείκτης	1	2	3	1	1	2	3	4	1
Κληρονομικότητα	AE	AE	AE	AE	AE	AE	AE	Σ	AE
Αριθμός επαναλήψεων	47	47	48	39	42	46	69	70	54
Ηλικία (έτη)	53	48	39	42	59	36	7	15	30
Φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Θήλυ	Θήλυ	Θήλυ	Θήλυ	Θήλυ
Ηλικία έναρξης (έτη)	30	38	34	34	45	26	5	12	25
Διάρκεια νόσου (έτη)	23	10	5	8	14	10	2	3	5
Παρεγκεφαλιδική αταξία	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Οφθαλμοκινητικότητα									
Νυσταγμός	+	+	+		+		+	+	
Διάσπαση παρακολούθησης	+	+	+		+	+	+	+	+
Δυσμετρικές σακκάδες	+	+	+		+		+	+	+
Βραδείες σακκάδες	+			+				+	
Οφθαλμοπληγία	+					+			
Οπτική ατροφία					+	+	+	+	
Αμφιβληστροειδοπάθεια					+	+	+	+	
Δυσαρθρία	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Εξωπυραμικά σημεία									
Παρκινσονισμός									+
Δυστονία									+
Χορεία									+
Τρόμος									
Μυόκλονος									
Πυραμικά σημεία									
Σημείο Babinski	+		+			+		+	
Αυξημένα τενόντια	+	+	+		+	+		+	+
Υποτονία				+					
Μυατροφία									
Περιφερική νευροπάθεια									
Μειωμένα τενόντια				+					
Αισθητικές διαταραχές	+								
Νοητική έκπτωση	+								+
Ψυχιατρικά συμπτώματα									
Επιληπτικές κρίσεις									+
Επιτακτική ούρηση	+				+				
Ατροφία στελέχους και παρεγκεφαλίδας στην MRI	+	+	+	+	+	+	+	+	+

AE: Αυτοσωμική επικρατής, Σ: Σποραδική, SCA: Spinocerebellar ataxia

Ο ελάχιστος επιπολασμός της αταξίας Friedreich στον ελληνικό πληθυσμό υπολογίστηκε σε περίπου 0,9/100.000, αριθμός που κινείται εντός, αλλά πλησίον των κατώτερων ορίων, του φάσματος άλλων ευρωπαϊκών πληθυσμών.¹⁸⁻²⁰ Ωστόσο, είναι αισθητά υψηλότερος από τους αντίστοι-

χους στη Φινλανδία ή στη Νορβηγία.^{21,22} Δεδομένης της διαφορετικής μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε σε επί μέρους μελέτες, δεν είναι εύκολη η άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων. Άμεσα στοιχεία, ανεξάρτητα της παρούσας μελέτης, δεν υπάρχουν για τον ελληνικό πληθυσμό. Υπάρχει

ένα έμμεσο δεδομένο από μια πρόσφατη διδακτορική διατριβή, όπου υπολογίστηκε η συχνότητα των φορέων στο γενικό πληθυσμό της Θεσσαλίας.²³ Από αυτό το δεδομένο μπορούν να υπολογιστούν πλαίσια αξιοπιστίας για τον αναμενόμενο επιπολασμό της νόσου στη Θεσσαλία και αυτά είναι 0,14–11,7/100.000. Το εύρημα της παρούσας μελέτης βρίσκεται εντός των ορίων αυτών.

Ιδιαίτερη σημασία από την παρούσα μελέτη έχει η ανάδειξη περιοχών με ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό (clusters). Συνολικά, τα νησιά του Αιγαίου είχαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα αταξίας Friedreich από την υπόλοιπη επικράτεια. Ειδικά σε δύο νησιά, την Ικαρία και τη Μήλο, υπολογίστηκαν επιπολασμοί σχεδόν 50 φορές υψηλότεροι από το γενικό πληθυσμό. Ο εντοπισμός στην Ικαρία μιας οικογένειας με αταξία Friedreich και ψευδο-επικρατή κληρονομικότητα αναδεικνύει τις ιδιαιτερότητες των εν λόγω περιοχών.¹⁴ Η γενετική απομόνωση ορισμένων νησιωτικών πληθυσμών αλλά και το φαινόμενο της προγονικής επίδρασης (founder effect) είναι οι πιθανότερες αιτίες εμφάνισης αυτών των περιοχών υψηλού επιπολασμού. Στους συγκεκριμένους πληθυσμούς θα είχε ιδιαίτερη σημασία από πλευράς πρόληψης να δινόταν, στο πλαίσιο του δημόσιου συστήματος υγείας, η δυνατότητα επί τόπου διερεύνησης για την ανεύρεση της συχνότητας των φορέων. Αυτό θα επέτρεπε τη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου και κατ' επέκταση την αποφυγή νέων περιστατικών με τη βαρύτερη αυτή νόσο. Αυτό έχει ήδη επιτευχθεί σε περιοχές της Κύπρου με υψηλό επιπολασμό της νόσου.²⁴

Ο ελάχιστος επιπολασμός των επικρατών αταξιών στον ελληνικό πληθυσμό υπολογίστηκε σε περίπου 0,7/100.000. Ο σχετικός αριθμός είναι ελαφρώς χαμηλότερος συγκριτικά με άλλους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς.^{2,7} Συνολικά, πάντως, οι επικρατείς αταξίες, αν ληφθούν υπ' όψη όλοι οι προσβεβλημένοι σε κάθε οικογένεια, φαίνεται να έχουν μια συχνότητα που δεν απέχει πολύ από αυτή της αταξίας Friedreich. Το συγκεκριμένο εύρημα είναι σύμφωνο με κάποιες ευρωπαϊκές επιδημιολογικές μελέτες,²⁵ αλλά όχι με άλλες, οι οποίες έχουν αναδείξει αρκετά υψηλότερες²² ή και χαμηλότερες²⁶ συχνότητες.

Η εγκυρότητα της παρούσας μελέτης στηρίζεται στην προϋπόθεση ότι η Μονάδα Νευρογενετικής στο Αιγινήτειο λειτούργησε ουσιαστικά ως κέντρο αναφοράς της αταξίας Friedreich, αλλά και των επικρατών κληρονομικών αταξιών, για όλη την επικράτεια και ότι το χρονικό διάστημα συλλογής του υλικού ήταν επαρκές για μια ικανοποιητική δειγματοληψία. Το γεγονός ότι ο αριθμός νέων διαγνώσεων με αταξία Friedreich έχει σταθεροποιηθεί τα τελευταία χρόνια σε ένα plateau των 2–3 περιστατικών ανά έτος ενισχύει την άποψη ότι το χρονικό διάστημα συλλογής

υλικού (19 έτη) ήταν επαρκές.²⁷ Επίσης, η προσπάθεια να συμπεριληφθούν και τα λίγα περιστατικά που έλαβαν μοριακή διάγνωση από την Κύπρο, χωρίς παράλληλα να έχουν διαγνωστεί μοριακά και στο Αιγινήτειο, ενισχύει την πληρότητα της δειγματοληψίας. Παρ' όλα αυτά, είμαστε σε θέση να υπολογίσουμε μόνο τον ελάχιστο επιπολασμό για την αταξία Friedreich και τις επικρατείς αταξίες, δεδομένης της ανομοιογένειας πρόσβασης σε τριτοβάθμια νοσοκομεία, που εν πολλοίς οφείλεται σε γεωγραφικές ιδιαιτερότητες της πατρίδας μας, αλλά και σε άλλους περιορισμούς στο δημόσιο σύστημα υγείας. Επί πλέον, στην περίπτωση των επικρατών αταξιών, το γεγονός ότι η μοριακή διάγνωση των SCA προσφερόταν μόνο κατά τα τελευταία χρόνια μπορεί να επηρέασε σε κάποιο βαθμό την πληρότητα της συλλογής περιστατικών. Ωστόσο, η μερική γενετική απομόνωση του ελληνικού πληθυσμού δεν επιτρέπει την εξαγωγή έγκυρων συμπερασμάτων από τα δεδομένα άλλων ευρωπαϊκών πληθυσμών και γι' αυτό είναι σημαντικό να υπάρχουν αυθεντικά τοπικά στοιχεία, παρά τους οποιουσδήποτε μεθοδολογικούς περιορισμούς.^{28,29}

Σχετικά με το φαινοτυπικό φάσμα της αταξίας Friedreich, τα δεδομένα της παρούσας μελέτης δεν διαφέρουν σημαντικά από άλλους πληθυσμούς. Τα τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά παρατηρήθηκαν με την αναμενόμενη συχνότητα.^{30,31} Άτυπες μορφές της νόσου με όψιμη έναρξη και διατήρηση των τενόντιων αντανάκλασεων διαπιστώθηκαν στο 10% περίπου των ασθενών, ποσοστό αντίστοιχο αυτού που καταγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία.³² Επί πλέον, είναι ευρέως διαπιστωμένο ότι οι ασθενείς με όψιμη έναρξη έχουν μικρότερο αριθμό επαναλήψεων GAA σε αμφότερα τα αλληλόμορφα, στοιχείο που διαπιστώθηκε και στην παρούσα μελέτη.¹³

Σε ασθενείς με αταξία Friedreich, η συχνότητα των σύνθετων ετεροζυγωτών (compound heterozygotes, επέκταση GAA στο ένα αλληλόμορφο και σημειακή μεταλλαγή στο άλλο) υπολογίστηκε στο 1,5%. Αυτός ο αριθμός είναι πλησίον του 2% που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία.³ Συνήθως οι εν λόγω ασθενείς έχουν τυπική κλινική εικόνα, μολονότι έχουν συσχετιστεί και κάποιοι άτυποι φαινότυποι με συγκεκριμένες σημειακές μεταλλαγές. Η μεταλλαγή Asn146Lys που διαπιστώθηκε σε έναν ασθενή μας έχει προηγουμένως περιγραφεί σε μία περίπτωση από τη Γερμανία.³³ Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι ο ασθενής είχε τυπικό κλινικό φαινότυπο, αλλά σχετικά βραδεία εξέλιξη. Είμαστε σύμφωνοι ως προς τον τυπικό φαινότυπο που σχετίζεται με τη συγκεκριμένη σημειακή μεταλλαγή, αλλά δεν έχουμε επαρκή δεδομένα για το σχολιασμό του ρυθμού εξέλιξης της νόσου.

Μετά την αφαίρεση των ασθενών δεικτών με μοριακά

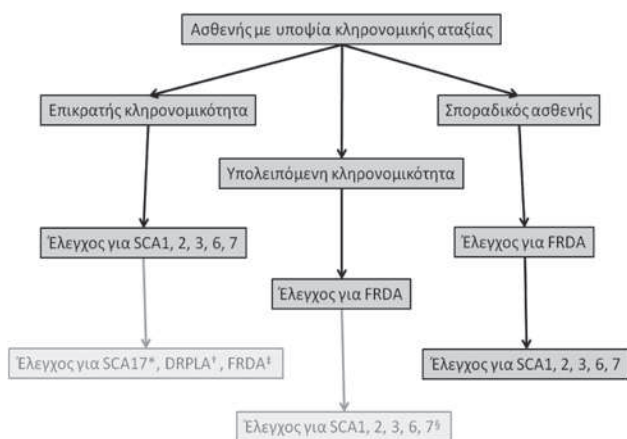
επιβεβαιωμένη αταξία Friedreich, παραμένουν 57 ασθενείς με ισχυρή υποψία κάποιας υπολειπόμενης κληρονομικής αταξίας (υπολειπόμενες αταξίες και σποραδικές αταξίες με πρώιμη έναρξη, πίν. 5). Ο βαθμός στον οποίο είχαν αποκλειστεί εγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού στα περιστατικά αυτά ήταν ποικίλος από περίπτωση σε περίπτωση. Κατ' επέκταση, περιοριστήκαμε σε μια σχετικά αδρή ταξινόμηση των εν λόγω αταξιών με βάση τον κλινικό φαινότυπο, που επιτρέπει κάποια σύγκριση με άλλους πληθυσμούς. Η παρουσία ενός σημαντικού ποσοστού περιπτώσεων Friedreich-like με ή χωρίς ατροφία της παρεγκεφαλίδας (33%) έχει διαπιστωθεί και σε άλλες μελέτες.^{34,35} Ενδιαφέρον επίσης είναι το υψηλό ποσοστό σπαστικών αταξιών (25%), στο οποίο μπορεί να περιλαμβάνονται ασθενείς με ARSACS ή και σπαστική παραπληγία τύπου 7 (SPG7).³⁶ Δεν είναι γνωστό κατά πόσο έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα περιστατικά με μια από τις παραπάνω διαγνώσεις στον ελληνικό πληθυσμό. Ποσοστό 17% των ασθενών με υποψία υπολειπόμενου νοσήματος είχαν αταξία, επιληψία και διαταραχές όρασης ή ακοής και ενδέχεται η περίπτωσή τους να υποκρύπτει κάποια από τις μιτοχονδριακές αταξίες. Θα έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η δυνατότητα μελλοντικής αλληλούχισης μεταξύ άλλων του γονιδίου *POLG1* στους ασθενείς αυτούς.³⁷ Στο υλικό μας, μόνο το 7% των περιστατικών είχε εικόνα AT-like, ποσοστό μικρότερο από αυτό της διεθνούς βιβλιογραφίας.^{22,35} Ωστόσο, ενδέχεται η δειγματοληψία να ήταν ανεπαρκής, δεδομένου ότι η κλινική διάγνωση της AT μπορεί σε αρκετές περιπτώσεις να τεθεί από τους παιδίατρος χωρίς περαιτέρω γενετική διερεύνηση.

Σχετικά με το θέμα της ενδογαμίας, το οποίο είναι επίκαιρο στις περιπτώσεις υπολειπόμενων νοσημάτων, η απουσία γάμων πρώτων εξαδέλφων στις οικογένειες με υποψία κληρονομικής αταξίας δεν αποτελεί έκπληξη, δεδομένης της απαγόρευσης από την ελληνική νομοθεσία γάμων μεταξύ συγγενών τέταρτου ή πλησιέστερου βαθμού, αλλά και την αρνητική στάση της Ορθόδοξης Εκκλησίας στο εν λόγω θέμα.²⁸ Ωστόσο, το σημαντικό ποσοστό (40%) γάμων μεταξύ ατόμων από το ίδιο ή κοντινά χωριά αυξάνει τη συχνότητα σπάνιων υπολειπόμενων νοσημάτων στην ομάδα ασθενών που μελετήθηκε. Μολονότι δεν υπάρχουν στοιχεία για το ποσοστό ενδογαμίας στο γενικό πληθυσμό για άμεση σύγκριση, ο μέσος συντελεστής ενδογαμίας στις ελληνικές οικογένειες θεωρείται ιδιαίτερα χαμηλός.²⁸

Τα δεδομένα από τη μοριακή ανάλυση των επικρατών αταξιών αναδεικνύουν την ύπαρξη των υποτύπων SCA1, SCA2, SCA6, SCA7 και SCA17 στον ελληνικό πληθυσμό. Συνολικά, το 30% των οικογενειών έλαβε συγκεκριμένη μοριακή διάγνωση. Το ποσοστό αυτό είναι ελαφρώς χαμηλότερο από τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας,

όπου >50% των επικρατών αταξιών ανήκουν σε μια από τις πιο κοινές SCA.⁹ Ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι η απουσία της SCA3 (νόσος Machado-Joseph) σε Έλληνες αταξικούς ασθενείς, μολονότι είναι η συχνότερη SCA σε πολλούς ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Με το εύρημα αυτό ομοιάζουμε στον ιταλικό πληθυσμό.³⁸ Εκτός αυτού, φαίνεται ότι οι SCA1 και SCA7 είναι οι συχνότερες SCA στον ελληνικό χώρο, γεγονός που έχει κάποια σημασία για τον κλινικό ιατρό, δεδομένης και της απαραίτητης οφθαλμολογικής διερεύνησης επί υποψίας SCA7. Ως προς την SCA7, αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να εμφανιστεί και σε νεαρές ηλικίες, όπως συνέβη σε δύο περιπτώσεις της παρούσας μελέτης (πίν. 7), κατ' εξαίρεση του γενικού κανόνα ότι οι επικρατείς αταξίες έχουν συνήθως όψιμη έναρξη. Αυτό οφείλεται κυρίως στο έντονο φαινόμενο επίσπευσης (anticipation) που παρουσιάζει η συγκεκριμένη δυναμική μεταλλαγή.³⁹ Το σποραδικό περιστατικό που περιλαμβάνεται στον πίνακα 7 έχει ήδη δημοσιευτεί ως ενδιαφέρουσα αναφορά περίπτωσης.⁴⁰ Εκτός από τις πιο κοινές επικρατείς αταξίες, η SCA17 είναι μια ιδιαίτερα σπάνια SCA που δεν έχει ποτέ περιγραφεί στον ελληνικό πληθυσμό. Αναφορά με λεπτομερή περιγραφή της συγκεκριμένης οικογένειας ανευρίσκεται επί του παρόντος υπό κρίση [Koutsis et al. From mild ataxia to Huntington disease phenocopy: The multiple faces of SCA 17]. Αξιοσημείωτη είναι η παρουσία εξωπυραμιδικής σημειολογίας, ιδιαίτερα χορείας, και νοητικής έκπτωσης στους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι έχουν συχνά κλινική εικόνα Huntington disease-like.⁴¹ Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι έχει αναφερθεί και η παρουσία επεκτάσεων SCA8 στον ελληνικό πληθυσμό, αλλά αυτό παρατηρήθηκε σε σειρά ασθενών με εικόνα Huntington disease-like και όχι αταξιών.⁴² Σχετικά με τον κλινικό φαινότυπο των ασθενών δεικτών με SCA1, SCA2, SCA7 και SCA17 που παρουσιάζεται στον πίνακα 7, δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές από τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.^{2,7,9} Τέλος, ως προς τον τύπο των επικρατών αταξιών που δεν πιστοποιήθηκαν μοριακά, στην πλειονότητά τους ήταν ADCA τύπου III. Αυτά τα δεδομένα είναι σε συμφωνία με κάποιες μελέτες,^{43,44} αλλά όχι άλλες, όπου οι συχνότερες αδιάγνωστες επικρατείς αταξίες ήταν τύπου I.^{45,46} Οι εν λόγω διαφορές πρέπει να οφείλονται στις υποκείμενες, επί του παρόντος αδιάγνωστες, γονιδιακές αιτίες.

Με βάση τα συνολικά ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορεί να προταθεί ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για τη διερεύνηση ασθενών με υποψία κληρονομικής αταξίας στον ελληνικό πληθυσμό. Ο αλγόριθμος αυτός παρουσιάζεται στην εικόνα 3. Στην περίπτωση ασθενών με σαφή επικρατή κληρονομικότητα προτείνεται αρχικά η διενέργεια γενετικού ελέγχου για SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 και SCA7. Σε περιπτώσεις με ευρήματα αμφιβληστροειδοπάθειας σκόπιμο



Εικόνα 3. Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με υποψία κληρονομικής αταξίας. Στις σποραδικές και τις υπολειπόμενες αταξίες πρέπει να προηγηθεί του γενετικού ελέγχου μέτρηση βιταμίνης E στον ορό και γενικά να αποκλείονται τα μεταβολικά νοσήματα.

*Μετά από συνεννόηση με το εργαστήριο σε περιπτώσεις τύπου I επικρατών αταξιών ή περιπτώσεων Huntington disease-like

† Μετά από συνεννόηση με τη Μονάδα Νευρογενετικής σε περιπτώσεις Huntington disease-like

‡ Σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν κάποιες αμφιβολίες για τον επικρατή χαρακτήρα της αταξίας ή όταν ο ασθενής προέρχεται από περιοχές υψηλού επιπολασμού (clusters)

§ Σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν κάποιες αμφιβολίες για τον υπολειπόμενο χαρακτήρα της αταξίας

FRDA: Friedreich's ataxia, SCA: Spinocerebellar ataxia

θα ήταν να ελέγχεται πρώτα η SCA7. Αν το πρώτο στάδιο αποβεί αρνητικό, τότε μετά από συνεννόηση με τη Μονάδα Νευρογενετικής θα μπορούσε κάποιος να προχωρήσει σε έλεγχο για SCA17 ή DRPLA, ανάλογα με την κλινική εικόνα. Σε ασθενείς από περιοχές με πολύ υψηλό επιπολασμό, καλό είναι να εφαρμόζεται γενετικός έλεγχος και για αταξία Friedreich. Σε υπολειπόμενες αταξίες προτείνεται η διενέργεια ελέγχου για αταξία Friedreich. Σκόπιμο είναι να έχουν αποκλειστεί προηγουμένως μεταβολικά νοσήματα και ειδικά

να έχει μετρηθεί η βιταμίνη E ορού. Σε αμφιβολία για τον υπολειπόμενο χαρακτήρα της κληρονομικότητας, καλό είναι να ακολουθεί ο γενετικός έλεγχος για τις κοινές SCA. Σε σποραδικούς ασθενείς προτείνεται αρχικά η διενέργεια γενετικού ελέγχου για αταξία Friedreich και επί αρνητικού αποτελέσματος να ελέγχονται οι κοινές SCA. Οδηγίες για τη γενετική διερεύνηση των κληρονομικών αταξιών σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς έχει πρόσφατα εκδώσει και το European Federation of Neurological Societies.⁴⁷

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη παρέχει μια πρώτη εικόνα του φάσματος των κληρονομικών αταξιών στον ελληνικό πληθυσμό. Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν, υπολογίστηκε ο ελάχιστος επιπολασμός της αταξίας Friedreich και των επικρατών αταξιών (SCA) σε Έλληνες ασθενείς, και περιγράφηκε λεπτομερώς το φαινοτυπικό και το γονοτυπικό φάσμα των συγκεκριμένων αταξιών στον τόπο μας. Ανευρέθηκαν περιοχές με ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό αταξίας Friedreich (clusters), στις οποίες θα μπορούσε να εφαρμοστεί στο μέλλον έλεγχος του γενικού πληθυσμού για φορία του παθολογικού γονιδίου και να προσφερθεί κατά περίπτωση προγεννητικός έλεγχος. Τέλος, προτάθηκε ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για τη γενετική προσέγγιση των κληρονομικών αταξιών στον ελληνικό πληθυσμό. Εκτός από τις δυναμικές μεταλλάξεις που προκαλούν την αταξία Friedreich και τις πιο κοινές SCA, οι Έλληνες ασθενείς με υποψία κληρονομικής αταξίας δεν έχουν ελεγχθεί για άλλες σπανιότερες δυναμικές ή σημειακές μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια. Τα τελευταία χρόνια, με την ανάπτυξη των νέων τεχνικών ανάγνωσης αλληλουχίας DNA (next generation sequencing), καθίσταται όλο και πιο εφικτή η περαιτέρω διερεύνηση τέτοιων περιστατικών. Ωστόσο, για να γίνει κάτι τέτοιο πραγματικότητα στην Ελλάδα είναι αναγκαίο να κατευθυνθούν έγκαιρα τα απαιτούμενα ερευνητικά κονδύλια στις λίγες εκείνες ελληνικές επιστημονικές ομάδες που ενδιαφέρονται για σπάνια γενετικά νοσήματα.

ABSTRACT

A study of hereditary ataxias in the Greek population

G. KOUTSIS,¹ A. KLADI,¹ G. KARADIMA,¹ H. HOULDEN,² N.W. WOOD,² C. CHRISTODOULOU,³ M. PANAS¹

¹Neurogenetics Unit, First Department of Neurology, "Eginition" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece, ²Department of Molecular Neuroscience, University College, Institute of Neurology, London, United Kingdom, ³Department of Neurogenetics, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus

Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(4):433–445

OBJECTIVE To study hereditary ataxias in the Greek population, focusing on the prevalence, geographical distribution and phenotypic and genotypic spectrum of Friedreich's ataxia and dominant ataxias, also known as spinocerebellar ataxias (SCA). **METHOD** The study included 192 consecutive index patients with suspected hereditary ataxia referred

to the Neurogenetics Unit of the Eginition Hospital, Athens over a period of 19 years. For prevalence estimates all non-index patients still alive from the Athens cohort were included, along with a small group of patients with ataxia referred to the Cyprus Institute of Neurology and Genetics for molecular diagnosis. **RESULTS** The minimum prevalence of Friedreich's ataxia was estimated at 0.9/100,000. A higher prevalence was noted in the Aegean islands, with clusters of very high prevalence in the islands of Ikaria and Melos. The minimum prevalence for SCA was 0.7/100,000. The genotypic and phenotypic spectrum of Friedreich's ataxia was not significantly different from that documented in other European populations; one patient was found to be a compound heterozygote for a known point mutation in *FXN* (Asn146Lys). Undiagnosed hereditary ataxias included a majority of Friedreich-like and spastic ataxias. Regarding the different SCA genetic subtypes, SCA1, SCA2, SCA6, SCA7 and SCA17 were identified, SCA1 and SCA7 being the most common dominant ataxias in this cohort, while no patient had SCA3, the most common SCA in many European populations. In total, a molecular diagnosis was reached in 30% of dominant ataxias. Undiagnosed SCA patients included a majority with type III dominant ataxias (pure ataxias). **CONCLUSIONS** Friedreich's ataxia is the commonest hereditary ataxia in the Greek population, with prevalence somewhat below the European average, and dominant SCAs are the second in frequency. Patients with SCA1, SCA2, SCA6, SCA7 and SCA17 comprise the spectrum of Greek patients with ataxia with a specific molecular diagnosis, but SCA3 (Machado-Joseph disease) appears to be very rare in the Greek population. Based on the above findings, a diagnostic algorithm is proposed for the molecular approach to hereditary ataxias in Greece.

Key words: Friedreich's ataxia, Greece, Hereditary ataxias, Population study, Spinocerebellar ataxias

Βιβλιογραφία

- KOUTSIS G, WOOD NW. Hereditary and acquired cerebellar ataxias. In: Burn DJ (ed) *Oxford textbook of movement disorders*. Oxford University Press, Oxford, 2013:281–301
- FINSTERER J. Ataxias with autosomal, X-chromosomal or maternal inheritance. *Can J Neurol Sci* 2009, 36:409–428
- PANDOLFO M. Friedreich ataxia: The clinical picture. *J Neurol* 2009, 256(Suppl 1):3–8
- CAMPUZANO V, MONTERMINI L, MOLTÒ MD, PIANESE L, COSSÉE M, CAVALCANTI F ET AL. Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996, 271:1423–1427
- RAGNO M, DE MICHELE G, CAVALCANTI F, PIANESE L, MONTICELLI A, CURATOLA L ET AL. Broadened Friedreich's ataxia phenotype after gene cloning. Minimal GAA expansion causes late-onset spastic ataxia. *Neurology* 1997, 49:1617–1620
- ANHEIM M, TRANCHANT C, KOENIG M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med* 2012, 366:636–646
- DURR A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010, 9:885–894
- HARDING AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983, i:1151–1155
- SCHÖLS L, BAUER P, SCHMIDT T, SCHULTE T, RIESS O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004, 3:291–304
- KOUTSIS G, PEMBLE S, SWEENEY MG, PAUDEL R, WOOD NW, PANAS M ET AL. Analysis of spinocerebellar ataxias due to expanded triplet repeats in Greek patients with cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 2012, 318:178–180
- KOUTSIS G, KLADI A, KARADIMA G, HOULDEN H, WOOD NW, CHRISTODOULOU K ET AL. Friedreich's ataxia and other hereditary ataxias in Greece: An 18-year perspective. *J Neurol Sci* 2013, pii:S0022–510X(13)02958–4
- GENERAL SECRETARIAT OF NATIONAL STATISTICAL SERVICE OF GREECE. Available at: <http://www.statistics.gr/portal/page/ESYE/PAGE-themes> (accessed 12.11.2013)
- FILLA A, DE MICHELE G, CAVALCANTI F, PIANESE L, MONTICELLI A, CAMPANELLA G ET AL. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996, 59:554–560
- PANAS M, KALFAKIS N, VASSILOPOULOS D. Pseudodominant Friedreich's ataxia with phenotypic heterogeneity. *Acta Neurol Scand* 2007, 115:364–366
- DAIOU C, CHRISTODOULOU K, XIROMERISIOU G, PANAS M, DARDIOTIS E, KLADI A ET AL. Absence of aprataxin gene mutations in a Greek cohort with sporadic early onset ataxia and normal GAA triplets in frataxin gene. *Neurol Sci* 2010, 31:393–397
- HARDING AE. Friedreich's ataxia: A clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981, 104:589–620
- SKRE H. Friedreich's ataxia in Western Norway. *Clin Genet* 1975, 7:287–298
- SILVA MC, COUTINHO P, PINHEIRO CD, NEVES JM, SERRANO P. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: Methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol* 1997, 50:1377–1384
- LÓPEZ-ARLANDIS JM, VÍLCHEZ JJ, PALAU F, SEVILLA T. Friedreich's ataxia: An epidemiological study in Valencia, Spain, based on consanguinity analysis. *Neuroepidemiology* 1995, 14:14–19
- ZORTEA M, ARMANI M, PASTORELLO E, NUNEZ GF, LOMBARDI S, TONELLO S ET AL. Prevalence of inherited ataxias in the province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology* 2004, 23:275–280

21. JUVONEN V, KULMALA S, IGNATIUS J, PENTTINEN M, SAVONTAUS M. Dissecting the epidemiology of a trinucleotide repeat disease – example of FRDA in Finland. *Hum Genet* 2002, 110:36–40
22. ERICHSEN AK, KOHT J, STRAY-PEDERSEN A, ABDELNOOR M, TALLAKSEN CM. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: A population-based study. *Brain* 2009, 132:1577–1588
23. DAIYOU C. Genetic screening of Friedreich's ataxia in Thessaly. PhD Thesis 2011, University of Thessaly, Larissa, Greece. Available at: <http://phdtheses.ekt.gr/eadd/handle/10442/25027>
24. ZAMBA-PAPANICOLAOU E, KOUTSOU P, DAIYOU C, GAGLIA E, GEORGHIOU A, CHRISTODOULOU K. High frequency of Friedreich's ataxia carriers in the Paphos district of Cyprus. *Acta Myol* 2009, 28:24–26
25. BRIGNOLIO F, LEONE M, TRIBOLO A, ROSSO MG, MEINERI P, SCHIFFER D. Prevalence of hereditary ataxias and paraplegias in the province of Torino, Italy. *Ital J Neurol Sci* 1986, 7:431–435
26. POLO JM, CALLEJA J, COMBARROS O, BERCIANO J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991, 114:855–866
27. PANAS M, KARADIMA G, VASSOS E, KALFAKIS N, KLADI A, CHRISTODOULOU K ET AL. Huntington's disease in Greece: The experience of 14 years. *Clin Genet* 2010, 80:586–590
28. VASSILOPOULOS D, SCARPALEZOS S. Caractères génétiques de la population hellénique. *Arch Union Méd Balkanique* 1980, 18:295–296
29. MOK KY, KOUTSIS G, SCHOTTLAENDER LV, POLKE J, PANAS M, HOULDEN H. High frequency of the expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat in familial and sporadic Greek ALS patients. *Neurobiol Aging* 2012, 33:1851.e1–5
30. SCHÖLS L, AMOIRIDIS G, PRZUNTEK H, FRANK G, EPPLEN JT, EPPLEN C. Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 1997, 120:2131–2140
31. DÜRR A, COSSEE M, AGID Y, CAMPUZANO V, MIGNARD C, PENET C ET AL. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996, 335:1169–1175
32. BHIDAYASIRI R, PERLMAN SL, PULST SM, GESCHWIND DH. Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. *Arch Neurol* 2005, 62:1865–1869
33. ZÜHLKE CH, DALSKI A, HABECK M, STRAUBE K, HENDRICH K, HOELTZENBEIN M ET AL. Extension of the mutation spectrum in Friedreich's ataxia: Detection of an exon deletion and novel missense mutations. *Eur J Hum Genet* 2004, 12:979–982
34. RASMUSSEN A, GÓMEZ M, ALONSO E, BIDICHANDANI SI. Clinical heterogeneity of recessive ataxia in the Mexican population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:1370–1372
35. ANHEIM M, FLEURY M, MONGA B, LAUGEL V, CHAIGNE D, RODIER G ET AL. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: Implications for clinical management. *Neurogenetics* 2010, 11:1–12
36. DE BOT ST, WILLEMSSEN MA, VERMEER S, KREMER HP, VAN DE WARRENBURG BP. Reviewing the genetic causes of spastic-ataxias. *Neurology* 2012, 79:1507–1514
37. FINSTERER J. Mitochondrial ataxias. *Can J Neurol Sci* 2009, 36:543–553
38. BRUSCO A, GELLERA C, CAGNOLI C, SALUTO A, CASTUCCI A, MICHIELOTTO C ET AL. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: Mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol* 2004, 61:727–733
39. MICHALIK A, MARTIN JJ, VAN BROECKHOVEN C. Spinocerebellar ataxia type 7 associated with pigmentary retinal dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2004, 12:2–15
40. TSIVGOULIS G, VASSILOPOULOU S, RALLIS K, MARKOMICHELAKIS N, SPENGOS K. Spinocerebellar ataxia type 7 presenting as Star-gardt's disease. *J Neurol* 2008, 255:456–458
41. WILD EJ, TABRIZI SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007, 20:681–687
42. KOUTSIS G, KARADIMA G, PANDRAUD A, SWEENEY MG, PAUDEL R, HOULDEN H ET AL. Genetic screening of Greek patients with Huntington's disease phenocopies identifies an SCA8 expansion. *J Neurol* 2012, 259:1874–1878
43. TANG B, LIU C, SHEN L, DAI H, PAN Q, JING L ET AL. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol* 2000, 57:540–544
44. SHIMIZU Y, YOSHIDA K, OKANO T, OHARA S, HASHIMOTO T, FUKUSHIMA Y ET AL. Regional features of autosomal-dominant cerebellar ataxia in Nagano: Clinical and molecular genetic analysis of 86 families. *J Hum Genet* 2004, 49:610–616
45. SINHA KK, WORTH PF, JHA DK, SINHA S, STINTON VJ, DAVIS MB ET AL. Autosomal dominant cerebellar ataxia: SCA2 is the most frequent mutation in eastern India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75:448–452
46. WATANABE H, TANAKA F, MATSUMOTO M, DOYU M, ANDO T, MITSUMATA ET AL. Frequency analysis of autosomal dominant cerebellar ataxias in Japanese patients and clinical characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Clin Genet* 1998, 53:13–19
47. GASSER T, FINSTERER J, BAETS J, VAN BROECKHOVEN C, DI DONATO S, FONTAINE B ET AL. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol* 2010, 17:179–188

Corresponding author:

G. Koutsis, Neurogenetics Unit, First Department of Neurology, "Eginition" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, 74 Vassilisis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: gkoutsis2@otenet.gr