

Ataxi är en övergripande term för olika sjukdomar som påverkar lillhjärnan eller dess närliggande nervbanor, vilket resulterar i balansproblem och nedsatt koordination bland annat. I denna artikel av **Sorina Gorcenco**, specialistläkare i neurologi vid Skånes universitetssjukhus Lund, får du en bakgrund till sjukdomen samt en uppdatering om den forskning som bedrivs vid sektionen för Klinisk Neurogenetik vid Lunds universitet.

Kliniska och genetiska studier av patienter och släkter med ataxi

Etiologi

Ataxisjukdomar kan delas upp i *förvärvade*, som orsakas av infektion, traumatisk skada, stroke eller inflammation; *nedärvda* genom förändringar som uppstår i arvsmassan och påverkar hur effektivt cellerna i lillhjärnan fungerar och *idiopatiska* former av ataxi där orsaken är okänd. Vanligtvis är det en genetisk förändring som ligger till grund för en ataxisjukdom. Denna form av ataxi kännetecknas av en smygande debut med symmetriska symtom, en kroniskt progressiv karaktär (månader till år) och kan ärvas enligt ett mönster som är autosomt dominant (AD – en muterad kopia från en förälder är tillräcklig för att utveckla symtom), autosomt recessivt (AR – två muterade kopior, en från varje förälder krävs för att utveckla symtom), mitokondriellt (förändring av arvsanlagen i cellernas kraftverk som nedärvs från mamman) eller X-bundet (den genetiska förändringen är kopplad till X-kromosomen).

En patient kan uppvisa enbart tecken på ataxi eller en kombination av många andra symtom som del av ett mer komplext syndrom. Att känna till kombinationer av olika kliniska symtom som är typiska för en särskild sjukdom kan underlätta att ställa diagnos. Eftersom det finns väldigt många olika former av genetiska ataxisjukdomar är det en utmaning för neurologer att vara uppdaterade om alla möjliga störningar som bör övervägas och utifrån detta bygga en lämplig diagnostisk strategi.¹

Epidemiologi

Hur ofta olika former av ärftlig ataxi förekommer i världen är mycket osäkert. Data är begränsad till några

få studier och speglar förmodligen inte den faktiska fördelningen av sjukdomen. Förekomst av autosomt dominant ataxi uppskattades vara upp till 5,6/100.000, och den för autosomt recessiv ataxi upp till 7,2/100.000, enligt den senaste systematiska översikten.² I Sverige uppskattas att cirka 6 av 100.000 personer har diagnosen ärftlig ataxi, därför räknas sjukdomen som sällsynt.³

Klassifikation

Genom tiderna har det funnits olika strategier för att klassificera olika former av ataxi. Det första tillvägagångssättet baserades enbart på de kliniska skillnaderna mellan patienter, men allt eftersom mer information blev tillgänglig om patienter och deras familjer, blev den kliniska sorteringen allt mer komplicerad.

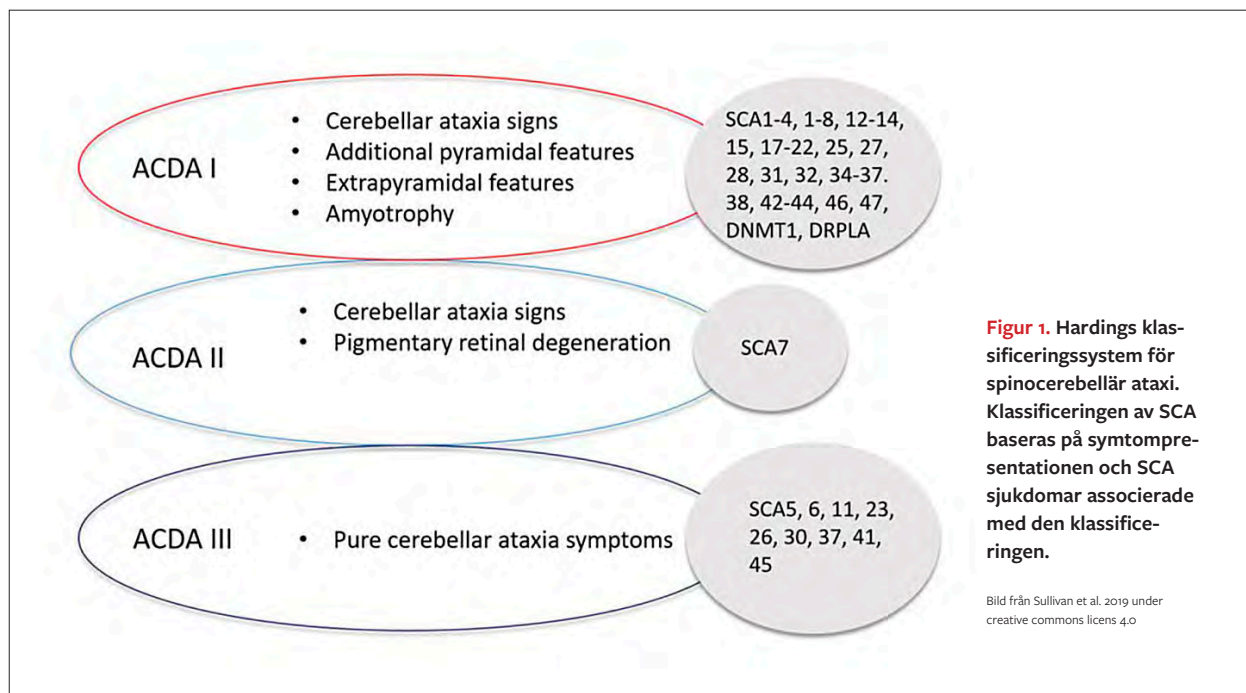
Det andra tillvägagångssättet var neuropatologiskt och baserades på strukturella skillnader i hjärnor hos avlidna patienter.

Den brittiska neurologen Anita Harding föreslog ett tredje tillvägagångssätt för genetisk ordning av ataxier i början av 1980-talet som vi använder än i dag. Hon observerade inkonsekvenser i de tidigare klassificeringarna där medlemmar i en familj med ärftlig sjukdom inkluderades i åtminstone två neuropatologiska kategorier, och kliniskt och genetiskt distinkta sjukdomar placerats i samma kategori. Därför föreslog Harding en ny klassificering och betonade det potentiella värdet av ett genetiskt klassificeringssystem. Hon skiljde ut autosomt dominant former av ataxi som en separat grupp.⁴ Hennes observationer och förslag påverkade betydligt framstegen inom ataxiklassificeringssystemet.



I Sverige uppskattas att cirka 6 av 100.000 personer har diagnosen ärftlig ataxi, därför räknas sjukdomen som sällsynt.





De ledde till den efterföljande upptäckten av gener och orsakande varianter [Figur 1].

Framstegen inom genetisk testning de senaste decennierna har dessutom ökat möjligheterna till noggrann diagnos och förbättrad klassificering.

Både tidigare och nuvarande klassificeringssystem har spelat en betydande roll för en bättre förståelse av ärftliga former av ataxi och vackert demonstrerat sjukdomens olikartade natur. Det nya klassificeringssystemet är mer exakt än tidigare system, undviker missförstånd kring diagnosen och är lättare att använda i praktiken. Utmaningen för kliniker och medicinska genetiker kvarstår dock att korrekt och effektivt identifiera den sjukdomsorsakande genetiska förändringen hos en patient.

Klinisk och genetisk diagnos

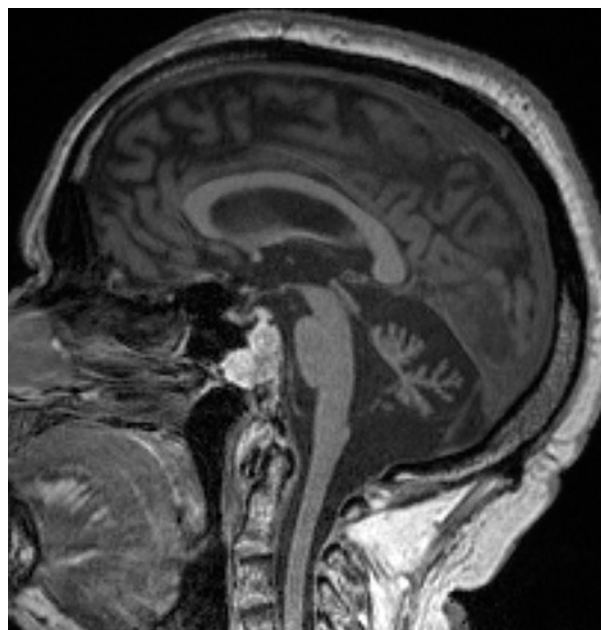
Diagnosen "ärftlig ataxi" innefattar en detaljerad familje- och sjukdomshistoria, neurologisk undersökning, avbildning av lillhjärnan [Figur 2], blod- och ryggvätskeprover samt genetisk testning vid misstanke om ärftlig sjukdom. Det är viktigt att utesluta behandlingsbara underliggande orsaker först, såsom toxiska faktorer, brist på vitaminer, infektion, autoimmuna sjukdomar eller cancersjukdom.

De vanligaste autosomalt dominant, autosomalt recessiva och X-bundna ataxierna är orsakade av ett ökat antal CAG-repetitioner och därför är första steget att utesluta störningar med upprepade repetitioner. Därefter utförs riktad analys av enskilda gener baserat på den kliniska bilden och riktade genpaneler. I sista steget genomförs helexomsekvensering (WES – analys av proteinkodande gener i arvsmassan) eller helgenomsekvensering (WGS – analys av hela arvsmassan).

Både WES och WGS är nya undersökningsmetoder som avsevärt har ökat möjligheten att hitta en genetisk diagnos för patienter med komplexa neurogenetiska

tillstånd. WGS, med efterföljande bioinformatikanalys har blivit standarden för genetisk undersökning inom hälso- och sjukvården i Sverige. Trots det rapporterades att enbart 12–52 procent av alla testade patienter får en verifierad genetisk diagnos, enligt en översikt från 2020.⁵

I Region Skåne diagnostiserades 191 individer med ärftlig ataxi under fem år, 2012–2016, enligt en tidigare publicerad studie.³ Många av dem hade ännu inte fått en exakt genetisk diagnos och hade en måttlig till svår funktionsnedsättning vilket blev en drivkraft för att genomföra forskningsarbetet kring ärftlig ataxi i södra Sverige.



Figur 2. MR bild av en patient med ataxi som visar atrofi av lillhjärnan och hjärnstammen.



Forskning

Syftet med forskningen var att samla en större grupp patienter som hade fått diagnosen ärftlig ataxi och besvara följande forskningsfrågor:⁶

1. Är nya metoder såsom WES och WGS tillräckligt bra verktyg för att hitta en genetisk sjukdomsorsak?
2. Hur många patienter av de som inte har någon genetiskt verifierad diagnos skulle kunna få en sådan med hjälp av dessa metoder?
3. Vilka genetiska diagnoser är mest vanliga respektive ovanliga i vår population?

Patienter rekryterades främst genom att söka efter ICD-10-diagnoskoden för ärftlig ataxi (G11.1-3, G11.7-9, ICD-10 Version:2019 (who.int)) i diagnosregistret vid neurologiska kliniken på Skånes universitetssjukhus under åren 2011–2020. Flera patienter rekryterades genom familjemedlemmar, remisser från andra neurologimottagningar i Region Skåne och samarbete med SCA-Network, en svensk patientorganisation. Flera patienter som ingick i studien hade redan genomgått genetiska analyser för vanliga repetitionsstörningar SCA1,2,3,6 och 7 eller för specifika gener baserat på deras kliniska bild. Några hade även testats med genpanelanalyser eller WES eftersom det blev alltmer tillgängligt för klinisk användning.

Inom forskningsstudien testades alla patienter utan en bekräftad genetisk diagnos med WES, WGS eller genom återanalys av rådata från tidigare genetiska tester där man inte hittat en förklaring. Valet av metod baserades på ärftlighetsmönstret, klinisk bild samt tillgänglighet vid studiens tidpunkt. De flesta WES- eller WGS-analyser utfördes vid Centrum för translationell genomik vid Lunds universitet, liksom vid Centogene, Rostock, Tyskland, eller BluePrint genetics, Helsingfors, Finland. Den erhållna rådatan från forskningsanalyserna granskades av bioinformatiker. Variantklassificering utfördes enligt riktlinjerna publicerade av American

College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015. Variationer i ataxirelaterade gener som klassificerades som sjukdomsorsakande, troligtvis sjukdomsorsakande eller av osäker betydelse enligt genetiska databaser (Varsome, Franklin av Genoox, ClinVar), diskuterades i konferensrundor med kliniker, bioinformatiker och en medicinsk genetiker. Dessa resultat utvärderades på nytt efter en upprepad klinisk undersökning. Alla nya genetiska fynd omvärderades baserade på den kliniska presentationen, information från genetiska databaser och liknande rapporterade fall i litteraturen.⁷

Följande kriterier övervägde en genvariant som förenlig med patientens/släktens symtom:

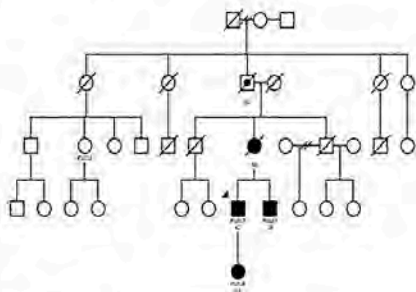
- Familjehistoria överensstämmer med sjukdomens ärftlighetsmönster.
- Patienten och de drabbade familjemedlemmarna hade ett tydligt definierat syndrom; vi letade efter en specifik signatur av neurologiska och icke-neurologiska tecken och jämförde mellan patienten och tidigare rapporterade fall och mellan drabbade individer i en familj.
- Noggrann omvärdering av genetiska resultat och databasfynd (variantfrekvens i populationen, prediktionsverktyg, genotyp, sekvenskvalitet, giltighet av bioinformatikmetoder).

Resultat

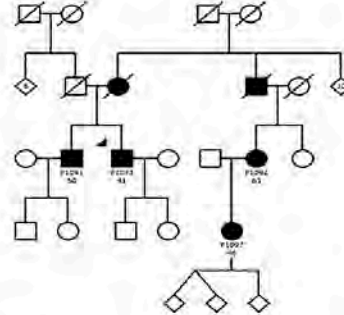
Totalt identifierades och kontaktades 158 patienter med diagnosen ärftlig ataxi. En relativt stor andel av dem var inte i livet vid studiens tidpunkt, var ointresserade eller hade svårt för att delta. Vi lyckades inkludera 87 patienter från 76 familjer. Inledningsvis undersökte vi 91 patienter, men fyra av dem fick uteslutas på grund av andra diagnoser som överlappade med ataxi: en med multipel systematrofi typ C (MSA-C), en med paraneoplastiskt syndrom, en med vuxen form av spinal muskelatrofi och en med funktionell dystoni.

I början av studien hade 27 patienter från 19 olika

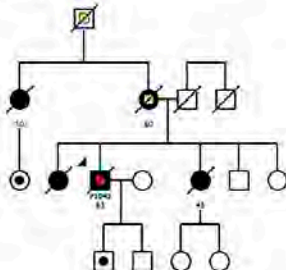
A: P1017_P1018_P1027
 SAMD9L c.2640C>A p.(His880Gln), het
 Ataxia-pancytopenia syndrome



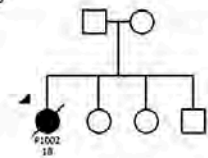
B: P1073_P1091_P1093
 ELOVL4 c.511A>C p.(Ile171Leu), het
 SCA34



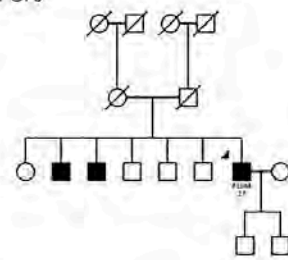
C: P1040
 STUB1 c.107T>C p.(Leu36Pro), het
 SCA48



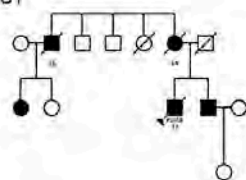
D: P1002
 STUB1 c.781G>A p.(Arg254His), hom
 SCAR16



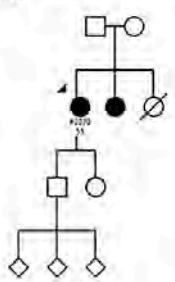
F: P1048
 CAPN1 c.759+1G>A, hom
 SPG76



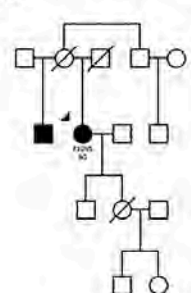
E: P1058
 SPAST c.722del p.(His241ProfsTer13), het
 SPG4



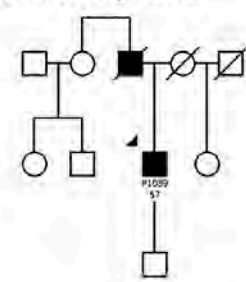
G: P1070
 RFC1 repeat expansion, biallelic
 CANVAS



H: P1095
 RFC1 repeat expansion, biallelic
 CANVAS



I: P1089
 HTT 36 CAG repeats, monoallelic
 HD with reduced penetrance



Figur 3. Släkträd för patienter och familjer som genetiskt undersökts och fått en diagnos inom studien. Runda symboler indikerar kvinnor, fyrkantiga symboler män. Diagonal linje indikerar att individen är avlidet. Patient ID och debutålder finns angivna under symbolerna. Helt svarta symboler indikerar ataxi, svarta prickar indikerar möjlig ataxi (enligt familjehistoria). Gul färg indikerar möjlig demens, röd indikerar demens. CANVAS=cerebellär ataxi, neuropati och vestibulär areflexi; HD=Huntingtons sjukdom; het=heterozygoti; hom=homozygoti; SCA=spinocerebellär ataxi; SCAR=autosomt recessiv spinocerebellär ataxi; SPG=spastisk paraplegi.

familjer en bekräftad genetisk diagnos, och 2 av deras släktingar var presymtomatiska bärare. Dessutom fick 15 patienter från 11 familjer en genetisk diagnos inom studien. Det bevisar att WES och WGS är bra metoder för att förbättra diagnosen.

För två familjer fanns en genvariant av osäker betydelse enligt ACMG-kriterierna i de initiala undersökningsresultaten. Efter en upprepad klinisk undersökning och bedömning av påverkade och opåverkade medlemmar i släkten, bedömdes dessa varianter som sjukdomsorsakande.

Under studiens gång hittades nio olika genetiska diagnoser: ataxi-pancytopeni-syndrom, spinocerebellär ataxi 34, Brown-Vialetto-Van-Laere-syndrom, spinocerebellär ataxi 48, autosomt recessiv spinocerebellär ataxi 16, spastisk paraplegi 4, spastisk paraplegi 76, cerebellär ataxi neuropati och vestibulär areflexi, Huntingtons sjukdom [Figur 3].

För några patienter kunde inte en säker diagnos fastställas trots genetiska fynd. Hos en patient hittades en sjukdomsorsakande variant i *RFC1*-genen, men patientens och familjens kliniska bild kunde inte helt förklaras av fyndet.

Slutligen hade 44 (50,6 procent) av 87 patienter från 30 (39,5 procent) av 76 familjer en bekräftad genetisk diagnos. Vanliga diagnoser inkluderade SCA3, SCA2, CANVAS, ataxia telangiectasia (AT) och ataxi-pancytopeni-syndrom (ATXPC) [Figur 4].

Det är viktigt att ha i åtanke att resultaten är baserade på en utvald patientgrupp och därför inte representerar fördelningen av genetiska ataxityper i Sverige.

Inom forskningsstudien testades alla patienter utan en bekräftad genetisk diagnos med WES, WGS eller genom återanalys av rådata från tidigare genetiska tester där man inte hittat en förklaring.

Att ha en exakt genetisk diagnos kan vara avgörande av många olika skäl. Det möjliggör att fastställa en diagnos, identifiera behandlingsbara sjukdomar och välja ut patienter för kliniska prövningar av nya sjukdomsmodifierande behandlingar. Det ger också möjlighet att tillhandahålla information om ärftlighetsmönstret, informera patienter och familjer om prognosen och påverka behandlingsbeslut. Neurologispecialisternas expertis är viktig för att bekräfta eller avfärda en ataxidiagnos och förse patienter med nödvändig information om sjukdomen.

Behandling

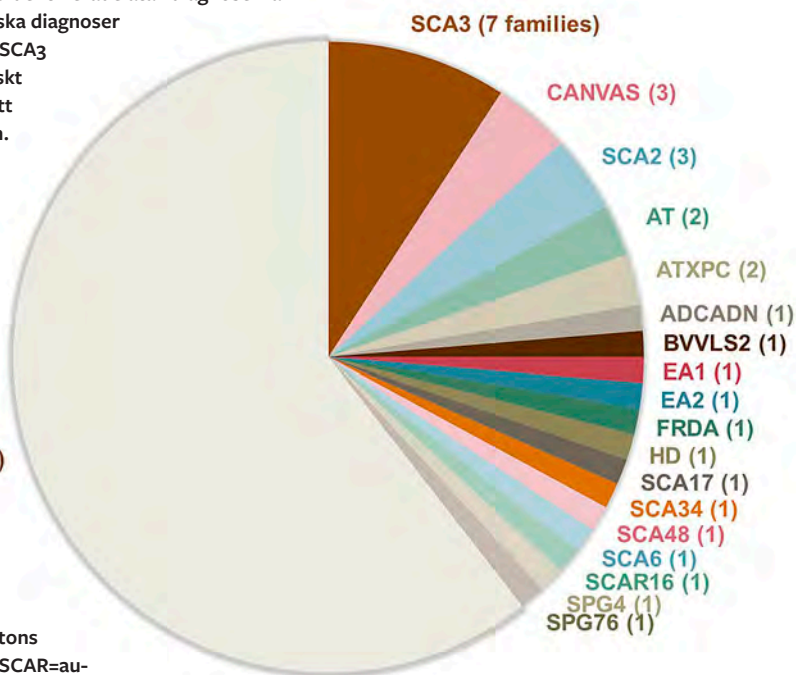
Det finns ännu ingen bot för de flesta formerna av ärftlig ataxi, men symtomlindring och rehabilitering kan förbättra livskvaliteten. Handläggningen består av symtomlindrande läkemedel, fysioterapi, arbetsterapi,

Figur 4. Representation av de 18 olika identifierade ataxidiagnoserna

i deltagargruppen. Etablerade genetiska diagnoser hos studiedeltagarna. Patienter med SCA3 rekryterades från ett större geografiskt område eftersom de inkluderades i ett multicenterstudie om denna sjukdom. Nio ytterligare patienter med Friedreichs ataxi från 7 familjer från vårt sjukhusupptagningsområde hade tidigare inkluderats i en annan studie och kontaktades inte igen.

ADCADN=Autosomt dominant cerebellär ataxi, dövhet och narkolepsi; AT=ataxia telangiectasia; ATXPC=ataxi-pancytopeni syndrom; BVVLS2=Brown-Vialetto-Van Laere syndrom-2; CANVAS=cerebellär ataxi, neuropati och vestibulär areflexisyndrom; EA=episodisk ataxi; FRDA=Friedreichs ataxi; HD=Huntingtons sjukdom; SCA=spinocerebellär ataxi; SCAR=autosomt recessiv spinocerebellär ataxi autosomt recessiv; SPG=spastisk paraplegi.

Without genetic diagnosis (46 families)





logopedbedömning, psykologiskt stöd samt uppföljning av förväntade komplikationer. Det finns viss evidens för att fysioterapi och tv-spel kan förbättra balans och rörlighet vid ärftliga och degenerativa ataxier. Patienter bör uppmuntras att utföra valfri fysisk aktivitet efter ork, eftersom det kan förbättra balans, gång och välbefinnande.

Farmakologisk behandling innefattar både symtomatiska och möjligtvis sjukdomsmodifierande terapier. Evidensen baseras vanligtvis på kliniska prövningar med ett litet antal patienter. Några få autosomt recessiva ataxier har riktade terapier såsom kenodeoxicholsyra för cerebrotendinös xantomatos, miglustat för Niemann-Pick typ C och vitamin E för abetalipoproteinemi. Ketogen diet för GLUT-1-brist. Bland symtomatiska behandlingar har riluzol visats förbättra gång och tal vid olika typer av cerebellära ataxier. Det finns viss evidens för att valproinsyra och vareniklin kan förbättra symtomen hos SCA3-patienter. Tillskott med koenzym Q10 har associerats med ett bättre kliniskt resultat för vissa former av spinocerebellär ataxi, men inga randomiserade kliniska prövningar finns ännu för att stödja beviset. Karbamazepin minskar attacker vid episodisk ataxi typ 1 (EA1), och liknande kan acetazolamid och 4-aminopyridin minska attacker vid EA2. Eftersom både SCA6 och EA2 orsakas av varianter i CACN1A-gen kan acetazolamid förbättra episodiska symtom vid SCA6. Parkinsonism, som förekommer vid SCA2, SCA3, SCA8 och SCA17, kan svara på levodopa, men jämfört med patienter med Parkinsons sjukdom är effekten mindre framträdande och temporär. Bensodiazepiner kan hjälpa till att dämpa yrsel. Symtomatisk behandling med 4-aminopiridin kan förbättra nystagmus. För depression och ångest bör kognitiv beteendeterapi och farmakologisk behandling erbjudas vid behov. Enligt några nyligen genomförda studier kan djup hjärnstimulering och transkraniell magnetstimulering hjälpa till att lindra symtomen vid cerebellär ataxi. Det är nödvändigt att diskutera terapialternativen individuellt med varje patient eftersom biverkningarna, säkerheten och

de höga kostnaderna i vissa fall kan överväga fördelarna.¹

Framtiden

Med nya gensekvenseringsmetoder som ständigt utvecklas kommer möjligheten att hitta den genetiska orsaken och den underliggande patofysiologin för patienter med ärftlig ataxi sannolikt att öka. Särskilt förväntas störningar orsakade av förändringar utanför kodande gener att upptäckas och genvarianter som har varit svårare att identifiera. Några av dessa skulle kunna vara relativt vanliga orsaker till ataxi. Nya observationer inkluderar upprepade expansioner i *RFC1*- eller *FGF14*-genen, som båda är lokaliserade i den icke-kodande delen av arvsmassan (introner). Dessa fynd kommer ytterligare att lägga grunden för utveckling av genterapi och behandling av ärftliga ataxier. Det pågår forskning om genterapi som riktar sig mot vissa specifika former av genetiska ataxier, vilket förstärker behovet av pålitliga sjukdomsspecifika markörer för att hjälpa till att mäta behandlingsresultaten i kliniska prövningar.



Text SORINA GORCENCO
Specialistläkare i neurologi,
Skånes universitetssjukhus Lund
sorina.gorcenco@med.lu.se

Referenser

- Rosenthal LS. Neurodegenerative Cerebellar Ataxia. *Continuum (Minneapolis)* 2022; 28(5):1409-1434.
- Ruano L, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42(3):174-83.
- Hellberg C, et al. Nationwide prevalence of primary dystonia, progressive ataxia and hereditary spastic paraplegia. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 69:79-84.
- Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1(8334):1151-5.
- Gorcenco S, et al. New generation genetic testing entering the clinic. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;73:72-84.
- Gorcenco S, et al. Clinical and genetic analyses of a Swedish patient series diagnosed with ataxia. *J Neurol* 2024; 271(1):526-542.
- Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5):405-24.