

Копишинская С.В.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Наследственные мозжечковые атаксии с полиневропатией

Представлена краткая клиническая характеристика наследственных мозжечковых атаксий, протекающих с полиневропатией. Особое внимание уделено патогенезу, клинической картине и лечению глютенной атаксии. Указаны мутантный ген и сопутствующие симптомы. Дифференциальную диагностику мозжечковых атаксий следует начинать с исключения наследственной природы заболевания, которая подтверждается молекулярно-генетическим исследованием. За последние годы ряд генетически обусловленных заболеваний, проявляющихся сочетанием атаксии и полиневропатии, пополнился описанием новых наследственных синдромов. Знание характера наследования, возраста дебюта и сопутствующих проявлений поможет практическому врачу предположить диагноз редкого заболевания и направить больного на медико-генетическое исследование. Лишь точный диагноз позволит оценить прогноз и назначить специфическое лечение.

Ключевые слова: атаксия; полиневропатия; целиакия; глютен.

Контакты: Светлана Васильевна Копишинская; kopishinskaya@gmail.com

Для ссылки: Копишинская СВ. Наследственные мозжечковые атаксии с полиневропатией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):75–79.

Hereditary cerebellar ataxias with polyneuropathy

Kopishinskaya S.V.

*Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005*

The paper gives a brief clinical characterization of hereditary cerebellar ataxias running with polyneuropathy. Particular attention is paid to the pathogenesis, clinical presentation, and treatment of gluten ataxia. A mutant gene and concurrent symptoms are indicated. The differential diagnosis of cerebellar ataxias should be started by ruling out the hereditary nature of the disease, which is verified by molecular genetic testing. In recent years, some genetic diseases manifesting themselves by a concurrence of ataxia and polyneuropathy have been replenished by a description of new hereditary syndromes. The knowledge of the nature of inheritance, age at disease onset, and concurrent manifestations will assist a practitioner in presuming the diagnosis of a rare disease and in referring a patient for medical genetic testing. Only a precise diagnosis will be able to assess prognosis and to use specific treatment.

Keywords: ataxia; polyneuropathy; celiac disease; gluten.

Contact: Svetlana Vasilyevna Kopishinskaya; kopishinskaya@gmail.com

For reference: Kopishinskaya SV. Hereditary cerebellar ataxias with polyneuropathy. *Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks*. 2015; 7(3):75–79.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-75-79>

Атаксии – клинически разнородная группа неврологических заболеваний, при которых поражаются мозжечок и связанные с ним проводящие пути [1]. Наличие такого сопутствующего синдрома, как полиневропатия, позволяет выделить отдельно группу заболеваний с атаксией и полиневропатией. Это значительно сужает круг заболеваний, в которых проводится дифференциальная диагностика атаксий. Мозжечковые атаксии разделяют на наследственные и приобретенные. Последние являются следствием спорадических нейродегенеративных заболеваний и приобретенных патологических состояний.

Дифференциальную диагностику мозжечковых атаксий следует начинать с исключения наследственной природы заболевания, которая подтверждается молекулярно-генетическим исследованием. За последние годы ряд генетически обусловленных заболеваний, проявляющихся сочета-

нием атаксии и полиневропатии, пополнился описанием новых наследственных синдромов.

Глютенная атаксия (ГА) представляет собой одно из проявлений целиакии – аутоиммунной глютен-чувствительной болезни тонкой кишки, распространенной повсеместно и развивающейся у генетически предрасположенных лиц [2]. Триггером целиакии является поступление с пищей глиадины и других проламинов. Пациенты плохо переносят пшеницу и другие злаковые (рожь, ячмень, в редких случаях – овес). Целиакия может проявляться желудочно-кишечными и внекишечными признаками или протекать бессимптомно [3]. Классические симптомы целиакии включают диарею, стеаторею, потерю массы тела вследствие мальабсорбции. Наличие классических или атипичных симптомов, положительные результаты серологического исследования и исследования биоптата слизистой оболочки тонкой кишки, клиническое и серологическое улучшение в

ответ на введение безглютеновой диеты (БГД) признаны достаточными для подтверждения диагноза целиакии.

Около половины больных целиакией имеют внекишечные или атипичные проявления: анемию, остеопороз, герпетиформный дерматит, гипоплазию зубной эмали и неврологические синдромы, включая мигрень, полиневропатию и атаксию [2]. ГА является наиболее распространенной атаксией среди пациентов с предположительной идиопатической спорадической мозжечковой атаксией. Основными патоморфологическими признаками ГА являются потеря клеток Пуркинью и/или дегенерация задних столбов спинного мозга с лимфоцитарной инфильтрацией мозжечка, задних столбов спинного мозга и периферических нервов [4, 5]. Лимфоцитарная инфильтрация периваскулярного пространства и нейропилей CD4 и CD8 Т-клетками приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и пролиферации антиглиадиновых антител в ЦНС.

Клиническая картина ГА не имеет особых признаков, которые помогли бы отличить ее от спорадической атаксии, а также от атаксии иной природы у пациентов с целиакией. Заболевание обычно начинается незаметно, средний возраст дебюта болезни — 53 года, гендерных различий нет [6, 7]. Атаксия чаще более выражена в нижних конечностях, чем в верхних. Также в редких случаях ГА может сопровождаться гиперкинезами — миоклонусом, хореей, тремором неба, опсоклонусом-миоклонусом [8, 9]. Более 60% пациентов имеют сенсорно-моторную аксональную полиневропатию по данным электронейромиографии. Установочный нистагм и другие глазодвигательные симптомы (гиперметрия и дисметрия саккад) мозжечковой дисфункции встречаются более чем в 80% случаев [10]. В качестве биомаркеров ГА используют антитела к ретикулину, глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе (тТГ). Учитывая высокую распространенность антиглиадиновых антител среди здорового населения, наиболее информативным маркером ГА считают антитела к тТГ6 [11, 12]. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), более чем у 60% пациентов с ГА выявляется атрофия мозжечка [13]. У некоторых больных обнаруживается обширная патология белого вещества, часто со сливными очагами [14]. Своевременная диагностика ГА особенно актуальна, поскольку при прогрессировании процесса клетки Пуркинью безвозвратно гибнут, между тем, существует эффективное лечение данного вида атаксии [15]. Строгая БГД высокоэффективна в лечении ГА как при наличии, так и в отсутствие поражения тонкой кишки. Стабилизация или даже улучшение течения атаксии обычно наблюдается через год применения строгой БГД. Подтверждением эффективности такого лечения являются клиническое улучшение и элиминация антител к тТГ [16]. Включать в лечение иммуносупрессанты и внутривенное введение иммуноглобулинов необходимо лишь при неэффективности строгой БГД (с элиминацией антител), соблюдаемой более года, либо в случае быстропрогрессирующего течения атаксии [17].

Мозжечковая атаксия с невропатией и двусторонней вестибулярной арефлексией (*cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome — CANVAS*) — наследственное заболевание с поздним началом, передается по аутосомно-доминантному или рецессивному типу, ген не установлен [18]. Клиническую картину определяет триада признаков: поражение мозжечка, двустороннее снижение вестибулярных функций и сенсорная полиневропатия. При

аутопсии обнаружены потеря клеток Пуркинью, преимущественно в черве мозжечка, ганглиопатия в задних корешках спинного мозга и ядрах V, VII и VIII черепных нервов.

Недостаточность D-бифункционального белка пероксисом — наследственное нейрометаболическое заболевание, обусловленное мутацией гена *HSD17B4* [19]. Начинается в молодом возрасте, медленно прогрессирует. Клинические проявления: мозжечковая атаксия, снижение интеллекта, тугоухость, гипогонадизм, гиперрефлексия, демиелинизирующая сенсорная полиневропатия. При МРТ головного мозга выявляются атрофия мозжечка и очаги демиелинизации в супратенториальном белом веществе.

Синдром Чедиака—Хигаси — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся гипопигментацией, тяжелым иммунодефицитом, склонностью к кровотечениям, прогрессирующими неврологическими нарушениями. Одним из клинических фенотипов синдрома Чедиака—Хигаси у взрослых является сочетание спастической параплегии и мозжечковой атаксии [20].

Атаксия с дефицитом витамина Е — аутосомно-рецессивная мозжечковая атаксия, вызванная 744delA мутацией в гене белка-транспортера α -токоферола, расположенного на хромосоме 8q [21]. Возраст дебюта заболевания — от 2 до 37 лет. У всех больных наблюдается прогрессирующая мозжечковая атаксия с полным отсутствием сухожильных рефлексов. Часто обнаруживаются грубые расстройства сна, пирамидный синдром, деформации скелета, тремор головы, полиневропатия.

Болезнь Тея—Сакса с поздним началом — лизосомальное заболевание, вызванное низкой активностью бета-гексозаминидазы А вследствие мутации в соответствующем гене — *HEXA* [22]. Клинические фенотипы определяются различными комбинациями моторной полиневропатии, атаксии, хореоатетоза и психических нарушений.

Прионная болезнь с мутацией Y163X в гене, кодирующем прионный белок (PRNP), характеризуется хронической диареей с аксональной сенсорно-вегетативной полиневропатией, дебют наблюдается во взрослом возрасте [23]. Снижение интеллекта и судорожные припадки развиваются после 40 лет. Амилоидные отложения прионного белка обнаружены в различных органах: кишечнике, нервах, коре и сосудах головного мозга.

Полиневропатия при синдроме Шёгрена. Синдром Шёгрена — системное аутоиммунное заболевание, проявляющееся ксерофтальмией, ксеростомией и поражением нервной системы и внутренних органов [24]. Выделяют несколько форм невропатии: сенсорная полиневропатия с чувствительной атаксией, болезненная сенсорная полиневропатия без чувствительной атаксии, множественная мононевропатия, множественная краниальная невропатия, невропатия тройничного нерва, вегетативная полиневропатия и радикулополиневропатия. Для пациентов с чувствительной атаксией и полиневропатией характерны вегетативные симптомы — ортостатическая гипотензия, аномалии зрачковой функции, минимум моторных проявлений, преимущественное поражение толстых нервных волокон по данным биопсии, потеря нейронов в ганглиях заднего корешка и симпатических ганглиев по данным аутопсии.

X-сцепленная доминантная гипомиелинизирующая лейкодистрофия — наследственное заболевание, вызванное частичной делецией в гене протеолипидного белка 1 (*PLP1*).

Проявляется неврологическими нарушениями разной степени тяжести: от легкой спастической параплегии 2-го типа до тяжелой формы болезни Пелицеуса–Мерцбахера [25]. В первом случае наблюдаются прогрессирующая спастическая ди- и квадриплегия, дизартрия, атаксия, дисфагия, задержка двигательного и интеллектуального развития, демиелинизирующая полиневропатия.

Синдром сенситивной атаксии, невропатии, дизартрии и офтальмоплегии (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia syndrome – SANDO) – наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *POLG1* [26]. Характерными признаками являются тяжелая прогрессирующая сенсомоторная аксональная полиневропатия, нестабильность походки с падениями как проявление сенситивной атаксии, хроническая офтальмоплегия, двусторонний тремор рук в покое, деменция.

Атаксия Фридрейха – аутосомно-рецессивная атаксия, характеризующаяся прогрессирующей атаксией ходьбы и конечностей, дизартрией, арефлексией, сахарным диабетом, гипертрофической кардиомиопатией. Генетическая основа развития заболевания – редупликация триплета GAA в первом интроне гена *fxn*, локализованного на хромосоме 9q13 [27]. Мутация нарушает синтез белка фратаксина (frataxin), что приводит к нейродегенерации. Поражаются преимущественно спинной мозг, в частности спиноцеребеллярный тракт, задние столбы и пирамидные тракты.

Спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена *SACS* [28]. Заболевание встречается в основном у выходцев из провинции Квебек. Манифестирует обычно в возрасте 2–5 лет повышением глубоких сухожильных рефлексов, однако характерные клинические симптомы спастичности и невропатии проявляются лишь после 18 лет, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Со временем развиваются атаксия, спастичность, атрофия дистальных мышц, дистальная сенсомоторная полиневропатия, преимущественно в ногах, горизонтальный нистагм взора. При МРТ определяются атрофия верхнего червя и полушарий мозжечка, а также гипоинтенсивность структур моста. Способность к ходьбе больные теряют в среднем к 40 годам, когнитивные функции снижаются незначительно. Смерть наступает обычно в 6-й декаде жизни.

IgM-опосредованная невропатия – воспалительная невропатия с демиелинизирующим механизмом развития, проявляющаяся в классическом варианте сенситивной атаксией и полиневропатией, в атипичном варианте – множественной мононевропатией, моторной полиневропатией, болезненной полиневропатией тонких волокон [29].

Миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами (myoclonic epilepsy with ragged-red fibers – MERRF) – редкое наследственное заболевание, в большинстве случаев обусловленное мутацией 8344A>G митохондриальной ДНК [30]. Средний возраст начала заболевания – 35 лет. Характерные симптомы (по убыванию их частоты): миоклонус, парез, атаксия, эпилептические припадки, снижение слуха, когнитивные нарушения, множественный липоматоз, полиневропатия, низкая толерантность к физической нагрузке, снижение уровня креатинфосфокиназы, птоз или офтальмопарез, атрофия зрительного нерва, кардиомиопатия, атрофия мышц, дыхательные нарушения, сахарный диабет, боль в мышцах, тремор, мигрень. М. Mancuso и соавт. [30]

предлагают изменить название заболевания с учетом представленных данных: вместо «миоклонус-эпилепсия» авторы предлагают термин «миоклонус-атаксия».

Митохондриальные POLG-ассоциированные заболевания обусловлены мутацией гена *POLG*, кодирующего митохондриальную ДНК-полимеразу ($pol\ \gamma$). К ним относят миоцереброгепатопатию, синдром Альперса–Гуттенлохера, миоклонус-эпилепсию с миопатией и сенситивной атаксией (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia – MEMSA), атаксии с полиневропатией, а также прогрессирующую наружную офтальмоплегию [31].

Болезнь Краббе – тяжелая лейкодистрофия с дебютом преимущественно в детском и юношеском возрасте. Характерные признаки: спастический парез, демиелинизирующая полиневропатия [32]. Также наблюдаются дизартрия, мозжечковая атаксия, нарушение глубокой чувствительности, невропатия зрительного нерва, снижение когнитивных функций, полая стопа, атрофия языка. В половине случаев выявляется повышение концентрации белка в ликворе. При позднем начале заболевания отмечается замедленный темп прогрессирования. При МРТ обнаруживаются поражение кортико-спинального тракта, гиперинтенсивность зрительной лучистости, гиперинтенсивность или атрофия задней части мозолистого тела.

Церебросухожильный ксантоматоз (cerebrotendinous xanthomatosis – CTX) – наследственное нейрометаболическое заболевание. Проявляется пирамидными симптомами, атаксией, полиневропатией, снижением интеллекта, эпилепсией, психическими нарушениями, также наблюдаются дистальный миоклонус и дистония верхних конечностей [33]. Миоклонус и дистония могут указывать на поражение путей, связывающих зубчатое ядро с базальными ганглиями.

Атаксия с окуломоторной апраксией 2-го типа (ataxia with oculomotor apraxia type 2 – AOA2) – недавно описанная аутосомно-рецессивная мозжечковая атаксия, обусловленная мутациями гена *SETX* [34]. Это редкое моногенное заболевание характеризуется прогрессирующей мозжечковой атаксией, окуломоторной апраксией, аксональной сенсомоторной полиневропатией и повышенным уровнем сывороточного α -фетопротеина.

Синдром тремора и атаксии, ассоциированный с хрупкой (ломкой) X-хромосомой (fragile X-associated tremor ataxia syndrome – FXTAS) обусловлен премутацией гена *FMR1* и проявляется мозжечковой атаксией, интенционным тремором, полиневропатией [35]. Обнаруживается эссенциальный, а также мозжечковый и паркинсонический тремор. При МРТ определяется гиперинтенсивность в области средней мозжечковой ножки и мозолистого тела.

Мутации гена **спастической параплегии 7-го типа** (*SPG7*), кодирующего белок параплегин, приводят к развитию наследственных заболеваний с различным фенотипом. Спастическая параплегия проявляется в возрасте 18–52 лет спастической мозжечковой атаксией, атрофией мозжечка, невропатией зрительного нерва [36]. Мутация в гетерозиготном состоянии может также приводить к появлению мозжечковых симптомов и полиневропатии без спастичности, напоминающих таковые при аутосомно-доминантном наследовании.

Гиперэозинофильный синдром – редкое заболевание кроветворной системы, характеризующееся длительным, более 6 мес, повышением уровня эозинофилов в крови

(>1,5·10⁹/л) при отсутствии известных причин такого повышения: инфекционных, аллергических и паразитарных заболеваний, злокачественных новообразований, болезни Черджа–Строс. [37] Среди неврологических нарушений описывают множественную мононевропатию, сенсорную полиневропатию, радикулопатию, миалгию, миозит и перимиозит, атаксию, параплегию, невропатию зрительного нерва, гемиплегию-гемипарез, эпилептические припадки, менингит, психические нарушения, ишемический инсульт, височный артериит, снижение памяти и дизартрию.

Синдром Куфор–Ракеба – редкое наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *ATP13A2* и приводящее к развитию ювенильного паркинсонизма [38]. Характерные клинические признаки: пирамидные и экстрапирамидные симптомы, когнитивные и/или психические нарушения, атаксия, аксональная полиневропатия. При МРТ головного мозга патология не выявляется, в редких случаях возможны атрофия головного мозга и мозжечка.

PEX10-ассоциированная атаксия – аутосомно-рецессивное лизосомальное заболевание, вызванное мутацией гена *PEX10* [39]. Клинические проявления включают прогрессирующую атаксию, аксональную моторную полиневропатию, снижение вибрационной чувствительности при сохранном интеллекте.

Болезнь Рефсума – аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся аносмией и пигментным ретинитом с поздним началом [40]. В различных ком-

бинациях наблюдаются такие признаки, как полиневропатия, глухота, атаксия, ихтиоз. Значительно позже развиваются аритмия и поражение клапанов сердца вследствие кардиомиопатии. Возраст дебюта – от 7 мес до 50 лет и старше. Заболевание связано с мутацией гена *PEX7*, кодирующего PTS2-рецептор, и гена *PHYH*, кодирующего фитаноил-КоА-гидроксилазу (phytanoyl-CoA hydroxylase). Диагностика заболевания основана на характерном клиническом фенотипе и повышении уровня фитановой кислоты. Немедикаментозное лечение включает ограничение потребления фитановой кислоты, высококалорийное питание, препятствующее поступлению кислоты в плазму крови. Следует избегать голодания, резкого снижения массы тела, приема ибупрофена. Медикаментозное лечение: плазмаферез или липидный аферез при внезапных тяжелых аритмиях. Поддерживающее лечение – увлажняющие мази против ихтиоза, поддерживающая терапия аритмии и кардиомиопатии.

Описанные выше наследственные заболевания проявляются синдромом мозжечковой атаксии и полиневропатии. Знание характера наследования, возраста дебюта и сопутствующих проявлений поможет практическому врачу предположить диагноз редкого заболевания и направить больного на медико-генетическое исследование. Лишь точный диагноз позволит оценить прогноз и назначить специфическое лечение.

Благодарности. Автор выражает благодарность профессору А.В. Густову за вклад в научное редактирование рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

- Иллариошкин СН, Руденская ГЕ, Иванова-Смоленская ИА и др. Наследственные атаксии и параплегии. Москва: МЕДпресс-информ; 2006. 416 с. [Illarioshkin SN, Rudenskaya GE, Ivanova-Smolenskaya IA, et al. *Nasledstvennyye ataksii i paraplegii* [Hereditary ataxia and paraplegia]. Moscow: MEDpress-inform; 2006. 416 p.]
- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 14;18(42):6036-59. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012 Feb 7;10:13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13.
- Hadjivassiliou M, MKki M, Sanders DS, Williamson CA. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):373-7.
- Mittelbronn M, Schittenhelm J, Bakos G, et al. CD8(+)/perforin/granzyme B(+) effector cells infiltrating cerebellum and inferior olives in gluten ataxia. *Neuropathology.* 2010 Feb 1;30(1):92-6. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01042.x. Epub 2009 Jul 19.
- Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet.* 1998 Nov 14;352(9140):1582-5.
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, et al. Gluten ataxia. *Cerebellum.* 2008;7(3):494-8. doi: 10.1007/s12311-008-0052-x.
- Fung VS, Duggins A, Morris JG, Lorentz IT. Progressive myoclonic ataxia associated with celiac disease presenting as unilateral cortical tremor and dystonia. *Mov Disord.* 2000 Jul;15(4):732-4.
- Tijssen MA, Thom M, Ellison DW, et al. Cortical myoclonus and cerebellar pathology. *Neurology.* 2000 Mar 28;54(6):1350-6.
- Habek M, Hojsak I, Barun B, Brinar VV. Downbeat nystagmus, ataxia and spastic tetraparesis due to coeliac disease. *Neurol Sci.* 2011 Oct;32(5):911-4. doi: 10.1007/s10072-011-0506-7. Epub 2011 Mar 10.
- Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, et al. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol.* 2008 Sep;64(3):332-43. doi: 10.1002/ana.21450.
- Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology.* 2002 Apr 23;58(8):1221-6.
- Hadjivassiliou M, Wallis LI, Hoggard N, et al. MR spectroscopy and atrophy in Gluten, Friedreich's and SCA6 ataxias. *Acta Neurol Scand.* 2012 Aug;126(2):138-43. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01620.x. Epub 2011 Nov 10.
- Currie S, Hadjivassiliou M, Clark MJ, et al. Should we be 'nervous' about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Dec;83(12):1216-21. doi: 10.1136/jnnp-2012-303281. Epub 2012 Aug 20.
- Mulder CJ, van Wanrooij RL, Bakker SF, et al. Gluten-free diet in gluten-related disorders. *Dig Dis.* 2013;31(1):57-62. doi: 10.1159/000347180. Epub 2013 Jun 17.
- Kaukinen K, Lindfors K, MKki M. Advances in the treatment of coeliac disease: an immunopathogenic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan;11(1):36-44. doi: 10.1038/nrgastro.2013.141. Epub 2013 Aug 6.
- Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med.* 2011 Jun;269(6):604-13. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02376.x.
- Szmulewicz DJ, McLean CA, Rodriguez ML, et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology.* 2014 Apr 22;82(16):1410-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000000352. Epub 2014 Mar 28.
- Lines MA, Jobling R, Brady L, et al. Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: three adults diagnosed by whole-exome sequencing. *Neurology.* 2014 Mar 18;82(11):963-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000219. Epub 2014 Feb 19.
- Shimazaki H, Honda J, Naoi T, et al. Autosomal-recessive complicated spastic para-

- plegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):1024-8. doi: 10.1136/jnnp-2013-306981. Epub 2014 Feb 12.
21. El Euch-Fayache G, Bouhlal Y, Amouri R, et al. Molecular, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisian patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Brain*. 2014 Feb;137(Pt 2):402-10. doi: 10.1093/brain/awt339. Epub 2013 Dec 25.
22. Deik A, Saunders-Pullman R. Atypical presentation of late-onset Tay-Sachs disease. *Muscle Nerve*. 2014 May;49(5):768-71. doi: 10.1002/mus.24146. Epub 2014 Feb 24.
23. Mead S, Gandhi S, Beck J, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1904-14. doi: 10.1056/NEJMoa1214747.
24. Koike H, Sobue G. Sjogren's syndrome-associated neuropathy. *Brain Nerve*. 2013 Nov;65(11):1333-42.
25. Matsufuji M, Osaka H, Gotoh L, et al. Partial PLP1 deletion causing X-linked dominant spastic paraplegia type 2. *Pediatr Neurol*. 2013 Dec;49(6):477-81. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.012. Epub 2013 Oct 1.
26. Lovan A, Ihtsham ul Haq, Balakrishnan N. Diagnostic challenges in movement disorders: Sensory Ataxia Neuropathy Dysarthria and Ophthalmoplegia (SANDO) syndrome. *BMJ Case Rep*. 2013 Aug 30;2013. pii: bcr2013010343. doi: 10.1136/bcr-2013-010343.
27. Swarup V, Srivastava AK, Padma MV, Rajeswari MR. Quantitative profiling and identification of differentially expressed plasma proteins in Friedreich's ataxia. *J Neurosci Res*. 2013 Nov;91(11):1483-91. doi: 10.1002/jnr.23262. Epub 2013 Aug 30.
28. Duquette A, Brais B, Bouchard JP, Mathieu J. Clinical presentation and early evolution of spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Mov Disord*. 2013 Dec;28(14):2011-4. doi: 10.1002/mds.25604. Epub 2013 Aug 2.
29. Luigetti M, Padua L, Mazza S, et al. Clinical-neurophysiological correlations in a series of patients with IgM-related neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2013 Sep;124(9):1899-903. doi: 10.1016/j.clinph.2013.02.116. Epub 2013 May 1.
30. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA «MERRF» mutation. *Neurology*. 2013 May 28;80(22):2049-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e318294b44c. Epub 2013 May 1.
31. Stumpf JD, Saneto RP, Copeland WC. Clinical and molecular features of POLG-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Apr 1;5(4):a011395. doi: 10.1101/cshperspect.a011395.
32. Debs R, Froissart R, Aubourg P, et al. Krabbe disease in adults: phenotypic and genotypic update from a series of 11 cases and a review. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):859-68.
33. Lagarde J, Roze E, Apartis E, et al. Myoclonus and dystonia in cerebrotendinous xanthomatosis. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1805-10. doi: 10.1002/mds.25206. Epub 2012 Oct 31.
34. Hammer MB, El Euch-Fayache G, Nehdi H, et al. Clinical and molecular findings of ataxia with oculomotor apraxia type 2 (AOA2) in 5 Tunisian families. *Diagn Mol Pathol*. 2012 Dec;21(4):241-5. doi: 10.1097/PDM.0b013e318257ad9a.
35. Apartis E, Blancher A, Meissner WG, et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1898-907. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f7ff. Epub 2012 Oct 17.
36. Klebe S, Depienne C, Gerber S, et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain*. 2012 Oct;135(Pt 10):2980-93. doi: 10.1093/brain/awt240.
37. Titlic M, Kodzoman K, Loncar D. Neurologic manifestations of hypereosinophilic syndrome-review of the literature. *Acta Clin Croat*. 2012 Mar;51(1):65-9.
38. Eiberg H, Hansen L, Korbo L, et al. Novel mutation in ATP13A2 widens the spectrum of Kufor-Rakeb syndrome (PARK9). *Clin Genet*. 2012 Sep;82(3):256-63. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01745.x. Epub 2011 Jul 18.
39. Regal L, Ebberink MS, Goemans N, et al. Mutations in PEX10 are a cause of autosomal recessive ataxia. *Ann Neurol*. 2010 Aug;68(2):259-63. doi: 10.1002/ana.22035.
40. Perera NJ, Lewis B, Tran H, et al. Refsum's Disease - Use of the Intestinal Lipase Inhibitor, Orlistat, as a Novel Therapeutic Approach to a Complex Disorder. *J Obes*. 2011;2011. pii: 482021. doi: 10.1155/2011/482021. Epub 2010 Sep 1.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.